

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ACTION DE L'INSULINE
SUR LA
FONCTION SEXUELLE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean RAYMOND

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 27 Janvier 1929, à OLLIOULES (Var)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

—
1955

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ACTION DE L'INSULINE
SUR LA FONCTION SEXUELLE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ACTION DE L'INSULINE
SUR LA
FONCTION SEXUELLE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean RAYMOND

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 27 Janvier 1929, à OLLIOULES (Var)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Éditeurs
42, quai Gailleton, 42

1955

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen M. HERMANN. | Doyen honoraire M. J. LEPINE.
Assesseur M. J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.	P. RAVAULT.
Clinique chirurgicale A.	SANTY.
Clinique chirurgicale B.	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique.	BONNET.
Clinique urologique.	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.	DUFOUT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.	SEDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique.	POLLOSSON.
Clinique obstétricale.	PIGEAUD.
Clinique stomatologique.	DUCLÓS.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.	BERNHEIM.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	MAYOUX.
Physiologie.	HERMANN.
Anatomie pathologique.	J.-F. MARTIN.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.	PONTHUS.
	(détaché à Beyrouth)
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.	CHAMBRON.
Pathologie générale et expérimentale.	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.	DELORE.
Anatomie.	GABRIELLE.
Pathologie interne.	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.	ENSELME.
Pathologie chirurgicale.	MALLET-GUY.
Histologie.	NOEL.
Pharmacie galénique et matière médicale.	REVOL.
Médecine du travail.	BOURRET.
Thérapeutique.	LEVYRAT.
Hygiène et action sanitaire et sociale.	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie.	JOURDAN.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.
Propédeutique chirurgicale.	BERTRAND.
Chimie analytique pharmacéutique.	BADINAND.
Pharmacie et pharmacologie.	DREVON.
Médecine légale et déontologie.	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique.	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON. | Physique biologique M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie.	MM. ROMAN.	Pharmacie galénique	
Parasitologie.	COUDERT.	et matière médicale. . .	MM. DORCHE
Physiologie.	CIER J.-F.	Anatomie.	DUROUX.
Physiologie.	CHATONNET	Pharmacie et Pharmacologie	CIER André.
Chimie biologique		Hygiène.	BENAZET.
et médicale	CREYSSSEL R.	Anatomie pathologique . .	FEROLDI.
Bactériologie.	BERTOYE A.	Chimie organique	
		et Toxicologie	PERROT L.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale . MM.	GALY.	Ophthalmologie. MM.	PAUFIQUE.
Pathologie médicale ..	GONIN.	Obstétrique.	MAGNI N.
Pathologie médicale ..	GUINET.	Obstétrique.	MATHIEU J.
Pathologie médicale ..	PONT	Obstétrique.	BURTHIAULT
Pathologie médicale ..	VIGNON.	Oto-rhino-Laryngologie. .	GIGNOUX.
Pathologie médicale ..	REVOL.	Dermato-Vénérologie . .	THIERS.
Pathologie médicale ..	TRAAGER.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale	MANSUY.	Neuro-Chirurgie.	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale	DARGENT.	Orthopédie	MARION Joseph.
Pathologie chirurgicale	GUILLET.	Stomatologie	FREIDEL.
Pathologie chirurgicale	MARION P.	Electro-Radiologie	PAPILLON.
Pathologie chirurgicale	MICHAUD.	Pédiatrie et Puériculture.	FRANÇOIS.
Pathologie chirurgicale	JAUBERT	Thérapeutique.	BRETTE.
	de BEAUJEU.	Maladies infectieuses. . .	MONNET.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT.		

CHARGE DES FONCTIONS D'AGREGE

Médecine légale, M. COLIN,

CHARGES DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGÉ

Histologie.	M. DUMONT Louis,	Physique biologique.	M. MORET,
---------------------	------------------	------------------------------	-----------

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. POLLOSSON ; *Assesseurs* : MM. M. GIRARD

MATHIEU et GUINET.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

Ce travail leur est dédié en témoignage
de mon affection et de ma reconnais-
sance pour la tendresse et la compréhen-
sion dont ils ont toujours su m'entourer.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POLLOSSON

Professeur de Clinique gynécologique

Pendant tout un semestre, nous avons pu apprécier la haute valeur humaine et médicale de son enseignement, ainsi que sa bienveillante personnalité qui rend l'atmosphère de son service si sympathique.

Qu'il veuille bien croire en notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GIRARD

Nous avons apprécié, au cours d'un semestre d'Externat, la précision de son sens clinique, la clarté de son enseignement ainsi que sa constante bonne humeur.

Nous le remercions de la spontanéité avec laquelle il a accepté de faire partie de notre jury et l'assurons de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MATHIEU

Il a bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail et nous a fait profiter de ses conseils.

Nous l'en remercions vivement et l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUINET

Il nous a permis avec bienveillance de consulter ses observations.

Nous l'en remercions ainsi que du grand honneur qu'il nous fait de siéger parmi nos juges.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. HAOUR

Chef de Laboratoire à la Faculté

Nous lui sommes infiniment reconnaissant de l'intérêt qu'il nous a témoigné et de la confiance qu'il nous a accordée en nous permettant de travailler à ses côtés.

Nous le remercions vivement des conseils qu'il nous a prodigués et du temps qu'il n'a pas hésité à nous consacrer.

Qu'il veuille bien croire à notre profond attachement et à notre entière gratitude.

Qu'il soit assuré que nous ne le quittons qu'à regret.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROUSSOLLE

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Il nous a toujours réservé le meilleur accueil dans son service. C'est grâce à sa compréhension et à ses conseils que ce travail a pu être réalisé.

Sa conception si humaine de la Médecine psychiatrique, son esprit de recherche, sa ténacité dans une discipline où les résultats thérapeutiques sont parfois décourageants resteront pour nous un bel exemple.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chef du Service de Médecine Générale de l'Hôpital Desgenettes

Il a su guider nos premiers pas dans la carrière médicale puis rester un maître sûr et bienveillant tout au long de nos études.

Nous n'oublierons jamais que c'est à son intervention que nous devons, d'avoir toujours à nos côtés, un être cher.

Qu'il veuille bien croire en notre profonde reconnaissance, à notre entier dévouement et accepter l'hommage respectueux que nous lui faisons de ce travail.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Externat provisoire :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNET

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GALY

MONSIEUR LE PROFESSEUR POLLOSSON

MONSIEUR LE PROFESSEUR DECHAUME

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSSERAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GIRARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

A NOS CONFÉRENCIERS
D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS DUBOIS, LARBRE

MESSIEURS LES DOCTEURS CHARNAY, BEAUPÈRE.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL GIRAUD
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
DESGENETTES

A MESDAMES LES ASSISTANTES DU LABORATOIRE

En remerciement pour l'aide précieuse
qu'elles nous ont apportée.

AU PERSONNEL SOIGNANT DU SERVICE
DU DOCTEUR BROUSSOLLE

INTRODUCTION

Les progrès réalisés en hormonothérapie sexuelle ont quelque peu fait perdre de son intérêt à la thérapeutique insulinique. Néanmoins, en raison notamment de son action sur les ménorragies des jeunes filles, elle conserve une place importante dans l'arsenal thérapeutique du gynécologue.

Le mécanisme de l'action de l'insuline sur certains troubles génitaux fonctionnels de la femme demeure assez mystérieux, malgré les nombreuses recherches cliniques et expérimentales qui s'y rapportent.

Il en est de même en Psychiatrie — un des autres champs d'action de l'insuline — où de multiples théories parviennent mal à expliquer l'action indiscutable de cette hormone dans le traitement des schizophrénies, par exemple.

Cependant, un certain nombre de travaux récents envisagent la possibilité d'une influence de l'insuline sur le complexe diencéphalo-hypophysaire.

Ceci nous a incité à reprendre l'étude de l'action d'un traitement insulinique sur le tractus génital, en observant les modifications susceptibles de survenir sur la cytologie vaginale, mais aussi sur l'excrétion de l'hormone hypophysaire la plus facilement dosable dans la pratique : la Folliculo-Stimuline (F.S.H.).

L'indication d'insulinothérapie étant fréquemment posée chez les psychopathes, c'est dans le milieu psychiatrique que nous avons pu recueillir nos observations et pratiquer nos examens.

Nous nous proposons donc de rappeler, dans une première partie, un certain nombre de faits concernant :

- l'insuline en Gynécologie,
- l'insuline en Psychiatrie,
- les travaux récents étudiant les rapports insulino-hypophysaires.

Dans une deuxième partie, nous exposerons nos méthodes de travail et les résultats que nous avons obtenus.

Enfin, par la discussion de ces derniers, nous essaierons de tirer une conclusion de cette étude.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL HISTORIQUE ET CRITIQUE

I. — L'insuline en gynécologie.

1° L'INSULINE ET LE CYCLE ŒSTRAL.

— En 1927, Vogt, utilisant l'insuline pour des cures d'engraissement, remarque que cette hormone modifie l'activité ovarienne de ses malades.

Il constate que : l'insuline diminue l'abondance et la durée des règles, et qu'elle agit dans le même sens dans les ménorragies et métrorragies d'origine ovarienne.

En France, Cotte retrouve cette action de l'insuline dans les ménorragies, cette hormone étant surtout efficace dans les ménorragies juvéniles et les polyménorrhées, comme le confirment Condamin et Brunat.

Hoffmann Bang étend l'action de l'insuline aux aménorrhées qui, 6 fois sur 9, auraient été guéries. Chez les femmes normales, l'insulinothérapie ne lui donne que des résultats disparates et sans aucune constance.

Cherchant une explication à ces faits, il évoque la possibilité d'une action de l'insuline sur le corps thyroïde ou sur l'hypophyse, mais conclut néanmoins à une action spécifique sur l'ovaire.

Odette Poulain retrouve l'action curatrice de l'insuline dans les ménorragies et métrorragies d'origine ovarienne, chez les femmes jeunes surtout ; les résultats étant beaucoup plus inconstants aux approches de la ménopause.

— Chez la femme normale, cet auteur note que l'insuline ne provoque le plus souvent aucune perturbation mais que, néanmoins, l'apparition des règles était parfois retardée.

A la suite de Cotte, cet auteur considère l'insuline comme un véritable test de l'origine ovarienne des hémorragies utérines.

— Elle ne retient pas l'influence de l'insuline dans les aménorrhées mais, par contre, lui attribue une action favorable sur certains types de dysménorrhée.

— Un point important du travail de cet auteur est que les résultats obtenus par les traitements à l'insuline ne semblent dépendre, ni de la dose, qui varie de 20 à 50 unités journalières, ni de la date de l'intermenstruum où sont faites les injections.

Parallèlement aux constatations cliniques, les auteurs ont tenté, par l'expérimentation, d'expliquer l'action de l'insuline sur le cycle menstruel. C'est ainsi que Vogt, en 1927, stérilise des lapines avec des injections d'insuline répétées et à doses relativement très fortes (50 à 100 unités par jour).

Cotte et Pallot, injectant 1 unité par jour d'insuline à des rates pubères, constatent un retard dans l'apparition de l'œstrus, avec des périodes de repos génital allongées.

Histologiquement, les ovaires présentaient alors des atrésies folliculaires avec des phénomènes de dégénérescence qui semblaient frapper l'ovule jusque dans les follicules primordiaux. Au contraire, la glande thécale était très développée.

— Castillo et Calatroni, par contre, ne notent dans une expérience similaire, aucune influence modératrice de l'insuline sur le cycle œstral. Par ailleurs, provoquant une puberté précoce par implantation hypophysaire, ils constatent, fait intéressant, que l'insuline injectée quotidiennement ne retarde pas l'apparition de cette puberté.

— Al. Crainiceanu et L. Copelman, injectant quotidiennement 1 à 20 unités d'insuline à des rates pubères aboutissent à des conclusions diamétralement opposées à celles de Cotte et Pallot : ils obtiennent un œstrus abondant et répété et pensent que « l'action hormonale de l'insuline semble être de nature excitatrice sur l'appareil génital femelle ».

— Mais c'est Abel qui fit les expériences les plus rigoureuses, portant sur un grand nombre d'animaux divers.

— Il constate, au début, un allongement de la phase œstrale, avec diminution de la durée des phases de repos ; histologiquement, sur l'ovaire, il note une activation de la poussée folliculaire, et des corps jaunes peu nombreux.

— Puis chez certains animaux, au bout de 3 ou 4 semaines, il y a diminution de l'œstrus, allongement du diœstrus et parfois même phase de repos complet ; l'ovaire contient alors de gros corps jaunes et peu de follicules.

— L'insuline est ici lutéinisante et inhibitrice de la maturation complète.

— Mais chez d'autres animaux, il n'y avait pas de diminution de l'œstrus, ni de la croissance folliculaire et Abel souligne le rôle important joué par les facteurs individuels. Enfin il nie l'action stérilisante de l'insuline et, chez des souris impubères, il ne remarque aucune influence de cette hormone sur l'apparition de la puberté.

2° L'INSULINE CHEZ L'ANIMAL CASTRÉ ET LA FEMME A LA MÉNOPAUSE.

Aucune action de l'insuline sur le tractus génital n'est retenue, après ovariectomie.

— Abel ne note chez la souris blanche castrée, soumise à un traitement insulinique, aucune modification des sécrétions vaginales.

Courrier, lui aussi, montre que l'insuline n'exerce pas sur la femelle castrée, l'action caractéristique de la folliculine.

Toutefois, en clinique, si l'insuline donne de moins bons résultats dans les ménorragies de la ménopause que dans les métrorragies des jeunes filles, elle est néanmoins certainement active dans certains cas ; Cotte, Condamin et Brunat, O. Poulain, sont formels sur ce point.

3° L'INSULINE CHEZ DES SUJETS RECEVANT UN TRAITEMENT A BASE DE FOLLICULINE.

Si de nombreux travaux ont mis en évidence l'action de la folliculine sur l'influence hypoglycémiante de l'insuline, les recherches concernant la répercussion de l'insulinothérapie sur les modifications que la folliculine apporte au tractus génital sont rares.

— G. Pallot chez une rate soumise pendant un mois à des injections quotidiennes d'insuline et de folliculine ne voit aucune modification du cycle vaginal.

— Courrier note que l'action de la folliculine n'est ni favorisée, ni empêchée par l'insuline.

— Abel fait exactement les mêmes constatations.

— Par contre, récemment Claringbold injectant à des souris ovariectomisées, de la folliculine et de l'insuline pendant 3 jours, constate sur les frottis vaginaux prélevés le jour suivant, une nette augmentation de la stimulation par rapport aux témoins recevant de la folliculine seule.

Ainsi, après cette rapide revue des principaux travaux intéressant l'action de l'insuline en Gynécologie, on est frappé par l'unanimité des auteurs à reconnaître l'efficacité de cette hormone en clinique et en 1949 Cotte pouvait écrire « Nous ne craignons pas d'affirmer que l'insulinothérapie constitue certainement, à l'heure actuelle, la meilleur méthode que nous ayons pour réduire les polyménorrhées ».

— Il faut remarquer que les méthodes d'administration de l'insuline varient avec les auteurs, sans que varient les résultats qui, lorsque le traitement agit, apparaissent rapidement et sont généralement durables après l'arrêt de la thérapeutique.

Soulignons aussi le fait que l'insuline est injectée avant un repas riche en hydrates de carbone, son action ne se fait donc pas par l'intermédiaire d'une hypoglycémie.

— S'opposant à la régularité des résultats cliniques, les travaux expérimentaux donnent des résultats qui semblent varier selon les animaux utilisés, les doses employées et la durée de la cure ; ils n'expliquent pas nettement le mode d'action de l'insuline, mais il semble néanmoins que cette hormone déclenche, au niveau de l'ovaire, une poussée des follicules, puis une prolifération des corps jaunes.

— L'insuline aurait donc une action lutéinisante, le mécanisme intime du déclenchement de ce processus reste mystérieux.

II. — L'insuline en psychiatrie.

C'est en 1933 que Manfred Sakel fit, à Vienne, ses premiers essais de cure des schizophrénies par les comas insuliniques ; à la suite de ses premières publications, sa méthode, malgré son caractère empirique devait se répandre rapidement.

La technique en est actuellement bien codifiée : des doses croissantes d'insuline ordinaire, sont administrées quotidienne-

ment, en injection sous-cutanée, à des malades à jeun ; on arrive ainsi progressivement à la dose comateuse, qui est très variable d'un sujet à l'autre. On laisse le malade en état de coma hypoglycémique pendant une 1/2 heure à 1 heure environ, puis on le réveille en lui administrant du glucose, soit par sonde nasale, soit par injection intra-veineuse. La cure comprend un total de 50 à 90 comas, à raison de 6 par semaine.

Mais la cure de Sakel n'est qu'un aspect de l'emploi de l'insuline en Psychiatrie ; on utilise en effet cette hormone avec autant de fréquence en se servant de techniques différentes.

Ainsi Sargant, Slater et Hill obtiennent de bons résultats chez les schizophrènes, avec l'« insulinothérapie modifiée », où on ne laisse pas l'hypoglycémie aller jusqu'au stade de coma.

Mais c'est surtout dans les états anxieux atypiques, que l'on utilise ces cures d'insuline à doses précomateuses.

Enfin, l'insuline à faible dose est fréquemment utilisée dans un but eutrophique.

La tendance actuelle de la thérapeutique psychiatrique est en effet d'éviter les traitements trop choquants ; la cure de Sakel ainsi que l'électro-choc sont très concurrencés dans la thérapeutique moderne par les nouveaux sédatifs, les neuroplégiques (surtout la Chlorpromazine) et les traitements psychothérapiques et psychoanalytiques. Chaque année de nombreuses méthodes, surtout chimiothérapiques, sont expérimentées.

C'est seulement après avoir essayé sans succès divers traitements que l'on instaure volontiers une cure d'insuline à faible dose. Elle vise simplement à améliorer l'état général du sujet, et on n'en attend pas un effet spectaculaire.

Par le mystère de son action, par la véritable hypoglycémie expérimentale qu'elle crée chez l'homme, la cure de Sakel a attiré les chercheurs, tant psychiatres que biologistes.

Une étude très poussée des modifications cliniques, humorales et histologiques, survenant au cours de ce traitement a été ainsi réalisée.

Tous les auteurs s'accordent à penser que l'insuline agit par l'intermédiaire de l'hypoglycémie qu'elle crée... mais ensuite les théories varient :

Les uns font intervenir l'hyperadrénalinémie réactionnelle, provoquée par la chute du glucose sanguin ; d'autres, l'augmentation des échanges entre le milieu intérieur et les cel-

lules, consécutive aux variations brutales de la glycémie ; d'autres encore croient à une action de l'hypoglycémie sur les cellules nerveuses des centres sous-corticaux.

— Sakel, suggère que la chute du glucose sanguin provoque une destruction élective des cellules psychotiques, plus fragiles.

— J. Delay, B. Laine et P. Benda pensent que l'insuline agit comme un stress, provoquant l'apparition d'un syndrome d'adaptation : l'étude de l'élimination des 17 céstéroïdes, au cours de la cure de Sakel, leur donne en effet une courbe analogue à celle obtenue au cours d'un traitement par électro-chocs.

— J. Delay et F. Cloutier émettent l'hypothèse d'une stimulation hypophysaire au cours du choc insulinaire, en faveur de laquelle ils retiennent :

— l'augmentation de l'adrénalinémie pendant le coma.

— l'augmentation des corticoïdes urinaires.

— la présence de thyro-stimuline.

— et histologiquement l'hyperactivité du lobe antérieur de l'hypophyse et du cortex surrénal.

Si l'influence de l'hypoglycémie semble indiscutable au cours des cures de Sakel, certains faits peuvent cependant faire songer à une action propre de l'insuline :

G. Malpertuy, étudiant le tracé électroencéphalographique, obtenu chez des malades soumis à des comas insuliniques, constate que : « l'insuline en produisant des altérations de l'E.E.G. ne semble pas agir directement par l'hypoglycémie. En effet, celle-ci est précocement abaissée et aucune variation de sa part ne vient expliquer les modifications de fréquence ou d'amplitude des rythmes cérébraux ».

Cossa et Lombard ont constaté que, par rapport à la période 1939-1944, ils avaient entre 1945 et 1948, une diminution d'environ 40 % du chiffre des bons résultats dans les cures de Sakel. Ils ont incriminé les variations qualitatives de l'insuline et pensent :

— soit que l'insuline actuelle cristallisée, étant plus hypoglycémisante, déclenche une réaction adrénalinique plus considérable et des réponses tissulaires plus intenses et irrégulières.

— soit que l'insuline ancienne, contenait des substances du type de la Vagotonine de Santenoi qui freinaient les effets sympathicomimétiques, prédominant dans les insulines purifiées.

J. Ducoudray fit des constatations analogues.

M. Porot fit également les mêmes remarques et pense que : « la disparition de principes pancréatiques, vraisemblablement plus efficaces au point de vue psychiatrique que le seul principe hypoglycémiant de l'insuline, rendait à la fois moins bons les résultats thérapeutiques et plus graves les complications de la cure de Sakel ».

En raison de ces observations, depuis 1948, on utilise en milieu psychiatrique, l'insuline dite « amorphe », moins purifiée.

Parmi tous les travaux étudiant l'action de l'insuline en psychiatrie, signalons encore les observations de S. Merlis et S.-T. Michael. Chez 98 schizophrènes dont le cycle menstruel était connu, ils ont constaté que la cure de Sakel entraînait une perturbation dans les dates d'apparition des règles. La moyenne de durée des cycles passe de 32,7 jours avant la cure à 42,6 pendant le traitement insulinique. Le premier cycle fut plus court que le second dans 51 cas ; il fut plus long dans 30 cas. 13 malades restèrent aménorrhéiques après la cure.

Alors qu'ils ne trouvent aucun rapport entre ces différentes modifications du cycle et la quantité d'insuline utilisée, la longueur du traitement et l'âge du patient, ils constatent une relation entre l'allongement du cycle et l'efficacité de la thérapeutique.

Broussolle et Raymond reprenant cette étude chez 32 schizophrènes soumises à la cure de Sakel, constatent chez 9 malades un arrêt des règles de plusieurs mois, immédiat dans 4 cas, ne survenant qu'après la première menstruation dans 5 autres cas.

Le premier cycle fut allongé de 10 à 20 jours dans 6 observations, de 4 à 6 jours dans 3 autres. Dans 7 cas, le premier cycle fut très raccourci avec parfois allongement compensateur du deuxième cycle. Chez une aménorrhéique les règles réapparaurent, enfin il n'y eut pas de modification dans les six dernières observations.

On ne peut manquer de rapprocher ces modifications du cycle sous coma insulinique, des faits analogues constatés chez l'animal et dans certains cas d'hémorragies génitales fonctionnelles chez la femme où cependant on ne laisse pas se produire de chute de la glycémie.

Ainsi, si l'insulinothérapie semble agir chez les malades de

psychiatrie en créant une hypoglycémie, certains faits peuvent faire suspecter une action propre de l'insuline indépendante des variations du taux du glucose dans le sang.

III. — L'insuline et l'hypophyse.

Notre propos n'est pas de reprendre l'étude des nombreux travaux portant sur ce sujet, mais simplement de citer quelques faits qui nous ont plus particulièrement intéressé.

L'hypophyse a-t-elle une action vis-à-vis de la sécrétion insulinaire ?

— La Pancréato-stimuline hypophysaire d'Anselmino et Hoffman est en général niée et les auteurs préfèrent admettre l'existence d'une régulation autonome du pancréas, lequel serait sensible aux variations de la glycémie.

— En effet, on peut dire avec Lemaire, Delbarre et Michard que l'étude des effets de l'hypophysectomie, de l'action de greffes et de l'administration d'extraits ne *permettent pas d'affirmer l'existence d'une Pancréaticostimuline*; du moins, pensons-nous, dans l'état actuel de nos connaissances.

— Les expériences cherchant à mettre en évidence un principe pancréatotrope ont donné des résultats très contradictoires.

— Ainsi Elmer, Giedosz et Scheps injectant des extraits de lobe antérieur de l'hypophyse, ne notent aucune modification des îlots de Langerhans.

— Par contre Teel, dans une observation privilégiée, constate chez une malade porteuse d'un adénome basophile de l'hypophyse une nette hypertrophie Langerhansienne.

On ne peut manquer d'être frappé par l'expérience de Sonenberg, Money, Dorans, Lucas et Bourque, qui, injectant de la somatotrophine marquée par l'iode radioactif, la voient se fixer électivement sur le pancréas; cette fixation est tout aussi intense, lorsque le pancréas exocrine a été détruit et les cellules Beta lysées par l'alloxane.

Marc Herlant, à son tour, constate une multiplication des

cellules α après injection de *S.T.H.* Cette action d'une hormone hypophysaire sur les cellules α ne nous permet pas de conclure à une action similaire sur les cellules β , mais doit nous inciter à être moins affirmatifs lorsque nous rejetons l'existence d'une hormone insulinosécrétante.

D'ailleurs, en sa faveur, un argument nouveau est apporté par les expériences de Heinz Gross et Bernard Mauser qui envisagent le problème d'une action hypophysaire sur les cellules β , non plus sous un aspect qualitatif, mais quantitatif. Après injection de 25 unités souris d'extrait de lobe antérieur à des personnes en bon état général, ils constatent une chute de la glycémie qui dépasse en moyenne 50 % de la valeur initiale.

Chez le rat : une dose de 25 u. s. provoque une augmentation de la glycémie.

Mais une dose analogue à celle injectée chez l'homme (relativement au poids du rat) provoque une chute de la glycémie.

Enfin chez un rat rendu diabétique par traitement à l'alloxane, et dont le taux de glucose sanguin est maintenu à un niveau connu par l'insuline, les fluctuations de la glycémie, observées chez l'animal normal sous l'influence d'extraits de lobe antérieur, ne sont pas retrouvées.

Donc, avec la destruction des cellules β , l'hypoglycémie provoquée par l'incitation hypophysaire disparaît.

Ainsi, certains travaux commencent à faire entrevoir une action possible de l'ante-hypophyse sur les cellules β des îlots de Langerhans.

Inversement, peut-on envisager une action de l'insuline sur l'hypophyse ?

Des chercheurs envisagent la possibilité d'une action de cette hormone sur le complexe diencephalo-hypophysaire :

Ainsi Collin, Drouet, Watrin et Florentin constatent qu'à l'hypoglycémie insulinique, la glande pituitaire répond par une hypersécrétion de colloïde, provenant de la fonte holocrine des cellules du lobe chromophile et de la pars intermedia. La médullosurrénale augmentant conjointement de volume et l'adrénaline

provoquant les mêmes transformations de l'hypophyse, les auteurs pensent que l'insuline, par l'intermédiaire d'une décharge d'adrénaline réactionnelle à l'hypoglycémie, serait à l'origine des lésions pituitaires.

L'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes et l'éosinophilie sanguine après injection d'insuline ont été étudiées par Albeaux Fernet et C. Blum : ils observent une éosinopénie importante et une augmentation de l'excrétion des glycocorticoïdes, surtout des corps 11 β hydroxy. 17 cétostéroïdes.

M. Sendrail, L. Gleizes et C. Blum avaient déjà fait des constatations analogues. La réponse éosinopénique avait été importante, sauf chez un de leurs malades hypophysectomisé pour adénome chromophile. Ils en déduisent que « le fait, qu'en l'absence d'hypophyse, l'hypoglycémie insulinique ne soit plus capable d'obtenir du cortex surrénal une réponse éosinopénique valable, semble désigner l'intermédiaire nécessaire, qui est l'hypophyse. »

Ils proposent le schéma suivant : l'hypoglycémie insulinique excite les centres diencéphaliques qui provoquent la sécrétion du secteur corticotrophique hypophysaire, lequel agit sur le cortex surrénal qui libère les 17 cétostéroïdes.

Tagnon et Cavillain ont remarqué que, lorsque l'administration simultanée de glucose neutralise la réaction hypoglycémique, l'éosinopénie ne se produit pas.

Par contre, J. Billet, R. Lafon, et B. Billet au cours des cures de Sakel n'ont pas retrouvé cet effet neutralisant de l'ingestion sucrée.

Ainsi, on n'est plus en droit de rejeter l'hypothèse d'une stimulation du pancréas endocrine par l'hypophyse, et d'autre part, certains travaux récents mettent en évidence une action, indirecte semble-t-il, de l'insuline sur la glande pituitaire, tout particulièrement sur son secteur corticotrophique.

La folliculo-stimuline paraissant provenir, tout comme la cortico-stimuline, des cellules chromophobes de l'hypophyse, il est intéressant de chercher si l'insuline est capable de modifier l'excrétion de la folliculo-stimuline hypophysaire.

Certains faits d'ailleurs, attirent l'attention sur des relations possibles entre la F.S.H. et le pancréas endocrine, et il faut signaler ici, l'intéressante constatation de P. Guinet et R. Béthoux qui, étudiant l'élimination des F.S.H. chez la femme ménopausée

remarquent « la fréquence, plus grande chez la diabétique que chez le sujet normoglycémique, des taux bas de F.S.H., après castration ou ménopause ».

— Ainsi, chez 94 malades ménopausées non diabétiques, le taux de F.S.H. est inférieur à 40 u. s. dans six cas, c'est-à-dire, 1 fois sur 15.

— Chez 58 malades ménopausées diabétiques le taux de F.S.H. est inférieur à 40 u. s. dans 18 cas, c'est-à-dire, environ 1 fois sur 3.

« Ces faits, disent les auteurs, ne peuvent s'expliquer par la présence de produits anormalement excrétés dans les urines de diabétiques ; ils ne tiennent pas non plus à l'âge de la malade, ni à l'ancienneté du diabète ou de la ménopause ».

Parmi les différentes hypothèses qu'ils ont envisagées :

- Involution prématurée de la région diencéphalo-hypophysaire.
- Destruction de la molécule de F.S.H. par l'une des modifications métaboliques corrélatives du diabète.
- ou imperméabilisation secondaire du rein au passage des Gonadotrophines.

Les auteurs en sont venus à retenir la troisième.

CHAPITRE II

METHODE DE TRAVAIL

Désirant étudier les modifications de la fonction sexuelle, chez des sujets soumis à un traitement insulinique, nous nous sommes adressé à des malades d'un Service de l'Hôpital Départemental du Vinatier (Rhône). Chez les psychopathes en effet, les indications d'insulinothérapie sont fréquentes et la durée de l'hospitalisation permet une observation prolongée.

Pour ce travail, nous avons délaissé certains examens relativement accessoires, tels que l'étude du pH vaginal et de la flore, ou trop traumatisants, tels que la biopsie de l'endomètre ou la biopsie vaginale. Nous nous sommes limité à l'étude des frottis vaginaux : cytologie hormonale et glycogène, et au dosage des folliculo-stimulines hypophysaires (F.S.H.).

Nous allons décrire les méthodes que nous avons utilisées, en donnant les valeurs des résultats normaux puis nous étudierons les différents groupes de malades qui ont été soumis à l'Insulinothérapie.

I. — Les méthodes.

1. — LES FROTTIS VAGINAUX

Pour éliminer toute cause d'erreur, nous avons effectué pour tous les malades, avant et après la cure d'insuline, des séries de trois prélèvements, à raison d'un tous les deux jours. Dans certains cas, pour rechercher une modification tardive du frottis, une troisième série d'examens a été pratiquée deux ou trois semaines après l'arrêt du traitement. Nous avons toujours examiné les trois lames de chaque série et les résultats que nous donnons représentent la moyenne des chiffres obtenus.

Le prélèvement est effectué sans spéculum, à l'aide d'une palette métallique, au niveau du tiers postérieur des culs-de-sac latéraux du vagin, région très sensible aux incitations hormonales.

Après étalement sur lames, on colore selon la technique d'Harris-Shorr.

Les éléments cytologiques que l'on est amené à rencontrer, correspondent aux différentes couches de l'épithélium vaginal :

- la cellule basale, très basophile, est petite, arrondie ; le noyau est volumineux avec de gros grains de chromatine.

- la cellule intermédiaire ou profonde, également basophile, est de taille plus grande, de forme polygonale ; le noyau, un peu moins volumineux que celui des cellules basales, contient également des granulations chromatiques apparentes.

- les cellules superficielles, dont le cytoplasme peut être basophile ou éosinophile, sont les plus grandes ; le noyau est pycnotique, souvent punctiforme.

Nous indiquerons nos résultats par quatre chiffres représentant le pourcentage de cellules basales, de cellules intermédiaires, de superficielles basophiles et de superficielles acidophiles.

Mais, à côté de cet *aspect quantitatif* du frottis, il faut tenir compte de l'*aspect qualitatif* ; les cellules pouvant par exemple être dispersées, d'aspect clair, comme dans le frottis de type ovulatoire ; ou encore dispersées en placard, plicaturées comme dans le frottis de type lutéinique que l'on rencontre dans la deuxième moitié du cycle chez la femme réglée.

Certaines de nos malades ayant reçu une injection de Dipropionate d'Oestradiol, il convient de décrire ici les modifications du F.V., que cette hormone provoque normalement chez la femme ménopausée.

E. Pollosson, P. Haour et A. Ranchet qui ont particulièrement étudié cette action, ont montré que dès après l'injection, les polynucléaires et les cellules basales disparaissent progressivement, alors que les éléments profonds et superficiels deviennent plus nombreux. Au bout d'une semaine, l'effet est maximum, il y a des signes de dispersion cellulaire typique, puis les phénomènes cytologiques régressent et en quinze à dix-huit jours, le frottis reprend son aspect primitif. C'est donc le prélèvement pratiqué sept jours après l'injection qui reflètera le mieux l'action de la folliculine.

Le GLYCOGÈNE a été étudié dans la majorité des cas ; nous avons utilisé la coloration par la technique de Mack, en plaçant la lame au-dessus de vapeurs de Lugol frais, pendant 3 minutes.

Enfin, nous avons étudié les variations qui pourraient survenir dans le DEGRÉ D'INFECTION, en nous basant sur l'aspect du frottis, sur le nombre des polynucléaires et leur altération.

2. — LE DOSAGE DES FOLLICULO-STIMULINES HYPOPHYSAIRES

Nous n'entrerons pas dans la discussion de la dualité ou de l'unicité des principes gonadotropes. Cette dernière théorie, dont Aron, s'est fait le défenseur, n'est pas admise par la majorité des endocrinologistes, qui restent fidèles au principe de l'existence de deux gonado-stimulines A et B, qui, disent-ils, ont été chimiquement isolées et possèdent des effets biologiques différents :

— la F.S.H., dont l'action purement morphogène, entraîne l'accroissement puis la maturation des follicules.

— la lutéo-stimuline hypophysaire (L.H.), qui permet l'ovulation, déclenche la formation des corps jaunes, et fait sécréter la folliculine, entraînant ainsi l'hypertrophie des effecteurs : utérus, trompes et vagin.

Le critère utilisé pour les dosages, étant précisément l'augmentation de volume de l'utérus et des trompes chez la souris impubère, il est important de souligner que nous ne mesurons pas l'excrétion de la folliculo-stimuline seule, mais un mélange de F.S.H. et de L.H. ; le taux de cette dernière étant, surtout chez la femme ménopausée, nettement plus faible que celui de la folliculo-stimuline.

Ainsi que la majorité des auteurs, nous continuerons donc à désigner sous le terme de F.S.H., ce mélange de deux substances dont la dualité même est mise en doute par certains.

La Technique.

Nous avons utilisé la technique d'adsorption sur kaolin, proposée par Bradbury et Brown, en 1949, telle qu'on la pratique depuis 18 mois au laboratoire d'endocrinologie de l'Institut Pasteur, à la Clinique Gynécologique.

Collecte des urines. — On recueille les urines de 24 heures, dans un bocal où l'on a placé, dès avant la première miction, 2 cc. de solution de Cyanure de Mercure à 1 %. Etant donné le psychisme de nos malades, ce prélèvement, si simple en apparence, nous a posé de nombreux problèmes ; il a parfois fallu maintenir le sujet au lit et pratiquer des sondages toutes les heures pour bien recueillir la totalité des urines.

Au moindre doute sur l'intégralité du prélèvement, ou si le pH était supérieur à 7, les urines étaient rejetées et une nouvelle collecte pratiquée.

Les urines conservées à la glacière étaient rapidement traitées de la façon suivante :

Adsorption :

- acidification à pH 4 par l'acide acétique,
- ajouter 5 % du volume des urines, d'une suspension de kaolin à 20 %,
- agiter fréquemment pendant 2 heures,
- laisser reposer une nuit à la glacière,
- puis, le liquide surnageant est décanté sans entraîner le kaolin,
- centrifuger le liquide restant.

Elution :

- ajouter au culot une quantité de soude décinormale égale à 5 % du volume des urines,
- agiter, centrifuger,
- nouvelle élution identique.
- les deux éluats réunis sont acidifiés à pH 4.5 par l'acide acétique,
- précipiter par quatre volumes d'alcool à 95°,
- laisser reposer une demi-heure. Centrifuger.
- Déshydrater par l'éther anhydre.
- Conserver la poudre obtenue à la glacière.

Réaction biologique :

On utilise des souris femelles impubères, de taille identique, âgées de trois semaines.

La veille, on met la poudre en solution dans 6,25 cc. de sérum glucosé isotonique.

— les injections sont pratiquées pendant trois jours et les souris sont sacrifiées au gaz d'éclairage, 72 heures après la première inoculation,

— on utilise deux souris par dilution,

— on recherche normalement les taux correspondants à 5, 40, 80, 160 unités-souris. (L'unité-souris (U.S.) est la plus petite quantité d'extrait capable de provoquer une augmentation du poids de l'utérus de 100 % ou plus, par rapport au poids de l'utérus des témoins).

Pour 5 U.S. : les animaux reçoivent $1/5^e$, soit 1,25 cc. de la solution initiale, à raison de :

2 injections de 0,25 cc. (le matin et à midi) les premier et deuxième jours,

1 injection de 0,25 cc. (le matin), le troisième jour.

Pour 40, 80 et 160 U.S. : ils reçoivent respectivement des dilutions au $1/8^e$, $1/16^e$ et au $1/32^e$ de la solution initiale, à raison de :

1 injection de 0,50 cc. les premier et deuxième jours.

1 injection de 0,25 cc. le troisième jour.

Lecture des résultats.

Chez la souris impubère l'utérus et les trompes sont filiformes, pesant normalement moins de 7 mgr.

En cas de réponse positive ces organes sont hypertrophiés, gorgés de liquide.

Débarrassés de leur graisse et séchés sur papier-filtre, on les pèse sur une balance au $1/10^e$ de mgr.

Si le poids est supérieur à 14 mgr., la réponse est dite très positive, et la F.S.H. est supérieure au taux correspondant à la dilution envisagée.

Si le poids est égal à 14 mgr., la réponse est dite positive, et la F.S.H. est égale au taux envisagé.

Les résultats normaux.

a) Chez la femme entre la puberté et la ménopause : les constatations du Laboratoire d'Endocrinologie de l'Institut Pasteur, qui concordent avec celles de P. Guinet et R. Béthoux, montrent que les taux varient entre 5 et 40 U.S. Au cours du

cycle, le taux de F.S.H. se modifie et les auteurs s'accordent à trouver un maximum d'excrétion, atteignant habituellement 20 à 25 U.S. au moment de l'ovulation.

M. Aron, C. Aron, et J. Marescaux, trouvent deux maxima, l'un au quatrième jour et l'autre du treizième au dix-septième jour du cycle.

Lloyd décrit trois périodes d'excrétion maximum qui se situeraient dans un cycle de 30 jours : à l'ovulation, le vingt-deuxième jour et les deux jours précédant l'apparition des règles.

En raison des faibles variations de F.S.H. qui surviennent chez la femme à stimulation ovarienne normale, nous avons été amené à modifier nos dilutions de façon à obtenir des taux correspondant à 5, 15, 25 et 40 U.S.

b) Chez la femme après la ménopause : les études de E. Pollosson et P. Haour, dans la thèse de Michaudon, celles de P. Guinet et R. Béthoux, montrent que le taux de F.S.H. augmente après la ménopause de façon variable selon les individus, puis redescend au bout de plusieurs décades.

Ce retour à la normale serait, pour P. Guinet et R. Béthoux, moins en rapport avec l'ancienneté de la ménopause qu'avec la sénescence générale de l'organisme.

II. — Classification des cas étudiés.

Notre étude a porté sur plusieurs groupes de malades presque toutes psychopathes.

Les doses d'insuline qui furent administrées dépendaient des indications psychiatriques.

Certaines ont reçu un traitement insulinique à visée curatrice (cure de Sakel) ; il s'agissait de malades jeunes, réglées, chez qui le taux de F.S.H. était normal, à une exception près.

Mais nous avons surtout cherché à étudier l'action de l'insuline chez des femmes ménopausées, chez qui les modifications du frottis, tout comme celles des F.S.H., se mettent plus facilement en évidence. L'insulinothérapie visait chez elles à obtenir, soit une atténuation des troubles psychiques, soit simplement un effet eutrophique ; la plupart de nos sujets étaient en effet des mala-

des mentales graves, chez qui des traitements antérieurs avaient échoué : on pouvait donc difficilement s'attendre à une bonne évolution des troubles psychiques.

Autant que possible, nous avons cherché à donner, à chaque lot de malades un traitement standard, mais nous n'y sommes parvenu qu'après une phase de tâtonnement, pendant laquelle nos sujets ont reçu des traitements variables.

Hormis quelques malades que nous signalerons, la plupart ne présentaient aucune affection organique : il s'agissait de sujets physiquement sains.

Pour éliminer une déficience du filtre rénal ou un diabète sucré, nous avons recherché le sucre et l'albumine dans les urines.

Tout au long du traitement nous avons observé les modifications de l'état général, les variations de l'appétit et nous avons suivi la courbe pondérale.

Signalons enfin qu'il nous a été impossible de connaître la date de l'arrêt des règles chez toutes nos malades.

Nous avons utilisé l'insuline ordinaire dite « amorphe » en usage dans les hôpitaux psychiatriques. Chez certains sujets les injections se faisaient à jeun, et on laissait l'insuline provoquer une hypoglycémie (que nous n'avons pas jugé utile de doser), entraînant des troubles cliniques qui allaient selon les doses des « chocs humides » au coma vrai. Chez d'autres l'insuline était injectée juste avant un repas riche en hydrates de carbone et ne provoquait assurément pas de chute de la glycémie.

La collecte des urines a toujours pu être effectuée mais, devant les réactions de certaines malades, les prélèvements pour frottis vaginaux n'ont pas toujours pu être pratiqués.

— Bien entendu, aucun autre traitement n'a été administré pendant la cure insulinique.

CLASSIFICATION DE NOTRE ÉTUDE.

Nous apportons 44 observations de malades traitées à l'insuline et chez qui les F.S.H. et les frottis vaginaux ont été étudiés avant et après le traitement. Elles se répartissent ainsi :

— *Groupe I* : Femmes réglées. 13 observations, dont douze cures de Sakel et une ménorragie de la puberté (observation du Service du Pr. Pollosson). Les F.V. et les urines de 24 heures

ont été, chaque fois que possible, prélevées à la même période du cycle.

Femmes ménopausées : 31 observations que l'on peut diviser en :

Groupe II : 12 malades qui ont reçu de l'insuline à faible dose, 10 unités par jour, pendant des temps variables : 3 pendant 25 jours ; 1 pendant 30 jours ; 6 pendant 40 jours ; 2 pendant 50 jours.

8 de ces malades ont reçu de l'insuline juste avant un repas riche en hydrates de carbone. Chez 4 autres l'insuline a été administrée 1 heure avant le repas, une hypoglycémie légère a donc eu le temps de se produire.

Groupe III : 2 malades ont reçu des doses un peu plus fortes : 40 jours d'insuline dont 6 jours à 10 unités et 34 jours à 20 unités.

L'une d'elles a pris un repas riche en hydrates de carbone sitôt après l'injection ; l'autre n'a absorbé de la nourriture qu'une heure après.

Groupe IV : 6 malades ont reçu des doses croissantes d'insuline allant jusqu'à l'apparition de signes cliniques d'hypoglycémie (choc humide) nécessitant l'administration per os d'une solution sucrée.

4 d'entre elles ont reçu leur médicament selon le même protocole : doses d'insuline croissantes administrées à jeun ; 22 jours à 10 unités, 8 jours à 20 unités, 6 jours à 30 unités et 4 jours à 40 unités. Chez l'une d'elles, les chocs humides étant apparus à 30 unités, il n'a pas été nécessaire d'atteindre la dose de 40 unités. Les deux autres malades de ce groupe ont également reçu de l'insuline à doses progressives, mais dès l'obtention des chocs humides on a alterné avec : un jour 10 unités, le jour suivant 30, puis 40 unités.

Groupe V : Les premiers résultats obtenus nous ont incité à mettre en train le traitement de deux malades qui ont reçu en peu de temps des doses fortes d'insuline associées à du sucre administré en grande quantité. Le traitement a duré 8 jours, elles ont reçu : 20 unités le premier jour, 30 le deuxième et le troisième, 45 unités le quatrième jour, 60 le cinquième, et 70 unités les trois jours suivants. L'injection était précédée de l'absorp-

tion de doses importantes de sucre, un repas riche en hydrates de carbone suivait aussitôt, la malade recevait de la confiture à discrétion.

Groupe VI : Enfin, de façon à étudier si l'insuline apportait des modifications à l'action d'une injection intra-musculaire de 5 mg. de Dipropionate d'œstradiol chez la femme ménopausée, nous avons utilisé 9 malades chez qui l'insuline a été administrée à la dose de 10 unités par jour.

Deux d'entre elles, après avoir eu de l'insuline pendant 25 jours, ont reçu une injection de Dipropionate d'œstradiol, sans que l'insuline soit interrompue. Des F. V. ont été pratiqués 7 jours après, ainsi qu'à l'arrêt de l'insuline, soit 30 jours après l'injection de folliculine dont l'action est alors normalement terminée.

Pour avoir des éléments de comparaison plus rigoureux, chez les 7 autres sujets a été pratiqué le traitement standard suivant :

- prélèvement des urines de 24 heures et des F.V.
- injection de 5 mg. de dipropionate d'œstradiol en I. M.
- 7 à 8 jours après : F.V.
- 10^e jour, mise en train d'un traitement à l'insuline à 10 unités par jour.
- au bout de 30 jours d'insulinothérapie, nouveau prélèvement d'urine et de F.V. Puis dipropionate d'œstradiol 5 mg. en I.M. ; les injections d'insuline ne sont pas arrêtées.
- 7 et 8 jours après : F.V.

Ainsi chez la même malade on a pu comparer les modifications apportées par la folliculine naturelle sur les F. V., avant et pendant l'administration d'insuline.

L'administration de la folliculine qui est hypophyso-freina-trice, ne nous a pas empêché d'étudier les modifications possibles des F.S.H. sous l'influence de l'insuline seule, puisque le deuxième prélèvement des urines de 24 heures a été pratiqué 40 jours après la première injection d'œstradiol.

Or, Escamilla a montré que même après un traitement prolongé de folliculine, le taux des F.S.H. reprend son niveau antérieur au bout d'un mois.

De même, P. Guinet et R. Béthoux, utilisant des doses allant de 10 à 60 mg. de folliculine naturelle, constatent eux aussi « que la diminution de la gonadotrophinurie est un phénomène transitoire et qu'en 10 jours à 3 semaines, un mois, on assiste à la reconstitution de l'état antérieur ».

CHAPITRE III

DETAIL DES OBSERVATIONS

Nous indiquerons :

— l'âge de la malade - l'ancienneté de la ménopause —
— le diagnostic psychiatrique — les antécédents et signes cliniques notables — le poids initial.

— le traitement, en spécifiant si on a laissé se produire une hypoglycémie, ou bien si du sucre a été administré en même temps que l'insuline.

— puis, nous indiquerons quelle a été l'évolution des troubles psychiques, les modifications de l'appétit et les variations du poids.

— enfin, nous décrirons l'aspect des frottis vaginaux avant et après la cure, et nous indiquerons les variations du taux des F.S.H.

Signalons dès maintenant que, chez toutes nos malades, la recherche de l'albuminurie et de la glycosurie s'est avérée négative.

Groupe I. — Femmes réglées.

OBSERVATION N° 1

Mlle Mon..., 20 ans.

Clinique : Schizophrénie. Poids : 52 kg. 500.

— Traitement : Cure de Sakel du 14 avril au 9 juillet 1955.
55 comas. Dose maximum d'insuline 190 u.

— Evolution : Amélioration importante. Prise de poids de 14 kg.

- Règles Avant : cycle de 30 j.
Pendant la cure : aménorrhée de 3 mois.
Après : cycle de 30 jours.

Laboratoire :

F.V. : Avant : (15^e jour du cycle) : 0.92.3.5. Cytolyse accentuée.
Après : (aménorrhée) : 0.96.1.3. Cytolyse totale.

Aspect lutéinique.

F.S.H. : Avant : (15^e j. du cycle) : 5. <...<15.

Après : (aménorrhée) : = 25.

Donc, on peut retenir une légère augmentation surtout si l'on considère que le premier dosage a été pratiqué au moment de l'ovulation, c'est-à-dire à une période où le taux de F.S.H. passe par un maximum.

OBSERVATION N° 2

Mlle Fre..., 20 ans.

Clinique : Schizophrénie avec bouffées confusionnelles anxieuses.
Poids : 60 kg.

— Traitement : Cure de Sakel du 7 nov. 1954 au 14 fév. 55.
71 comas. Dose maximum : 120 u.

— Evolution : aucune modification. Prise de poids de 6 kg.

— Règles : Avant : cycle de 28 j. Dysménorrhée. Pendant et après la cure : cycle de 28 j., la dysménorrhée n'a pas été modifiée.

Laboratoire :

F.V. : Avant (22^e j. du cycle) : 0.70.4.26.

Après (22^e j. du cycle) : 0.86.4.10. Aspect lutéinique modéré.

Donc peu de modification.

F.S.H. : Avant (21^e j. du cycle) : 5 <...< 40.

Après (21^e j. du cycle) : = 5 us.

Donc, peut-être légère diminution.

OBSERVATION N° 3

Mlle Cec..., 23 ans.

Clinique : Bouffées schizophréniques chez une débile.

Poids 59 kg. 500.

— Traitement : Cure de Sakel du 27 avril au 9 juillet 1955. 26 comas. Dose max. : 110 u.

— Evolution : Rémission complète. Prise de poids de 8 kg.

- Règles : Avant : cycle de 30 j.
Pendant : aménorrhée de 2 mois.
Après : cycle de 30 j.

Laboratoire :

- F.V. : non pratiqués.
F.S.H. : avant (15^e j. du cycle) : $5 < \dots < 15$.
Après (29^e j. du cycle) : < 5 .
Les deux prélèvements ayant été pratiqués à des dates où le taux de F.S.H. passe par un maximum, on peut donc retenir une diminution de ce taux.

OBSERVATION N° 4

Mlle Tet..., 23 ans.

- Clinique : Schizophrénie à forme hétérophrénique. Poids : 50 kg.
Traitement : Cure de Sakel du 20 juillet au 30 octobre 55.
— Evolution : Pas d'amélioration nette. La malade est un peu moins anxieuse. Prise de poids de 7 kg.
Règles : Avant : cycle de 26 j.
Pendant : 1^{er} cycle : 35 j., 2^e cycle : 55 j.

Laboratoire :

- F.V. : non pratiqués.
F.S.H. : Avant (15^e j. du cycle) : $15 < \dots < 25$.
Après (15^e j. du cycle) : < 5 .
Les prélèvements ayant été pratiqués à une date similaire, on peut retenir une diminution.

OBSERVATION N° 5

Mlle Bro..., 24 ans.

- Clinique : Schizophrénie. Poids : 43 kg. 900.
— Traitement : Cure de Sakel du 25 nov. 1954 au 14 fév. 55. 59 comas. Dose max. 80 u.
Evolution : Amélioration importante. Prise de poids de 7 kg.
— Règles : Avant : durée du cycle, indéterminée.
Pendant : 1^{er} cycle : 70 j.
Après : cycle de 30 j.

Laboratoire :

- F.V. : non pratiqués.
F.S.H. : Avant (2 derniers jours du cycle) : $5 < \dots < 40$.
Après (15^e j. du cycle) : $= 5$.
On peut donc admettre une légère diminution.

OBSERVATION N° 6

Mlle Dia..., 25 ans.

Clinique : Schizophrénie avec idées délirantes mystiques.

Poids : 53 kg.

— Traitement : Cure de Sakel du 7 fév. au 3 mai 1955.
50 comas. Dose max. 150 u.

— Evolution : Amélioration. Prise de poids de 1 kg. 500.

— Règles : Avant : cycle de 30 j.

Pendant : aménorrhée qui persiste 8 mois après.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 0.83.17.0. Insuffisance.

Après : 0.82.13.5. Formule non modifiée. Aspect lutéinique accentué.

F.S.H. : Avant (20° j. du cycle) : 5 <...< 15.

Après (aménorrhée) : 5 <...< 15.

Donc inchangé.

OBSERVATION N° 7

Mlle Ber..., 27 ans.

Clinique : Schizophrénie, paranoïde par certains aspects avec processus oniroïde. Poids : 45 kg. 100.

— Traitement : Cure de Sakel du 17 décembre 1954 au 2 avril 1955. 80 Comas. Dose max. 90 u.

— Evolution : légère amélioration. Prise de poids de 7 kg.

— Règles : Avant : cycle régulier de 26 j.

Pendant : 1^{er} cycle diminué de 5 j., puis cycles réguliers de 28 j.

Laboratoire :

F.V. : Avant (17° j. du cycle) : 0.79.1.20. Insuffisance.

Après : (25° j. du cycle) : 2.78.0.20. Donc inchangé.

F.S.H. : Avant (23° j. du cycle) : = 25.

Après (23° j. du cycle) : = 5.

On peut donc admettre une diminution.

OBSERVATION N° 8

Mme Cor..., 29 ans.

Clinique : Schizophrénie avec ambivalence affective. A déjà eu une cure de Sakel en 1951. Poids : 52 kg.

— Traitement : cure de Sakel du 12 janv. au 23 mai 1955.
78 comas. Dose max. : 220 u.

- Evolution : aucune amélioration. Prise de poids de 8 kg.
- Règles : Avant : cycle de 34 j.
Pendant : 1^{er} cycle diminué de 14 j. ; allongement compensateur du 2^e cycle.
Ensuite cycle de 30 j.

Laboratoire :

- F.V. : Avant (17^e j. du cycle) : 0.25.23.52.
Après (12^e j. du cycle) : 0.54.15.31.
Donc, pas de modifications notables.
- F.S.H. : Avant (17^e j. du cycle) : 5 <...< 15.
Après (13^e j. du cycle) : 5 <...< 15.
Donc, inchangé.

OBSERVATION N° 9

Mme Pet..., 32 ans.

- Clinique : Episodes schizophréniques d'allure paranoïaque. Avait déjà eu une rémission incomplète par cure de sommeil.
- Poids : 56 kg. 200.
- Traitement : cure de Sakel du 21 fév. au 16 mai 55.
51 comas. Dose max. 170 u.
 - Evolution : Rémission complète qui persiste six mois plus tard. Prise de poids de 8 kg.
 - Règles : Avant : Cycles de 30 j.
Pendant : 1^{er} cycle : 58 j., puis cycles de 28 j. réguliers.

Laboratoire :

- F.V. : non pratiqués.
- F.S.H. : Avant (20^e j. du cycle) : 5 <...< 15.
Après (25^e j. du cycle) : = 15.
Donc pas de modifications notables.

OBSERVATION N° 10

Mme Sai..., 32 ans.

- Clinique : Troubles du comportement avec fixation infantile. Puérilisme. Erotisme. Poids : 49 kg.
- Traitement : Cure de Sakel du 14 janv. au 16 mai 1955.
71 comas. Dose max. 100 u.
 - Evolution : aucune modification. Prise de poids de 8 kg.

- Règles ; Avant : très irrégulières.
Pendant : aménorrhée de 2 mois.
Après : les règles restent très irrégulières.

Laboratoire :

- F.V. : Avant : 0.88.5.7. Insuffisance.
Après : 0.83.4.13. Insuffisance. Donc inchangé.
- F.S.H. : Avant 5 <...< 40. Après : = 15.
On ne peut donc conclure.

OBSERVATION N° 11

Mme Per..., 44 ans.

- Clinique : Schizophrénie datant de plusieurs années. Agressivité.
Riche activité hallucinatoire. Poids : 39 kg.
- Traitement : cure de Sakel du 16 août au 25 oct. 55.
55 comas. Dose max. 60 u.
 - Evolution : non améliorée. Prise de poids de 5 kg.
 - Règles : Etait aménorrhéique avant la cure.
Pas d'apparition des règles.

Laboratoire :

- F.V. : non pratiqués.
- F.S.H. : Avant : 5 <...< 15. Après : = 5.
Donc, légère diminution.

OBSERVATION N° 12

Mme Vla..., 45 ans.

- Clinique : Schizophrénie à type paranoïde, avec des périodes de rémission et d'aggravation passagères. Poids : 86 kg.
- Traitement : Cure de Sakel du 8 juin au 24 août 1954.
59 comas. Dose max. : 120 u.
 - Evolution : Depuis la cure, période de rémission. Prise de poids de 4 kg.
 - Règles : Avant : Cycles allant de 30 à 36 j.
Pendant : 1^{er} cycle : 70 j., puis cycles réguliers de 33 j.

Laboratoire :

- F.V. : Avant : 0.75.1.24. Insuffisance.
Après : Non pratiqués.
- F.S.H. : — Avant : > 160.
— 30 j. après l'arrêt du traitement insulinique :
5 <...< 40.
Donc, diminution considérable.

OBSERVATION N° 13

Mlle Cho..., 13 ans 1/2. (Observation du Service de Monsieur le Professeur Pollosson).

Clinique : Ménorragie de la puberté. Régulée tous les 15 j. pendant 10 j. Examen gynécologique négatif.

Sang : hypofibrinémie. Hypoprothrombinémie.

— Traitement : — Insuline ordinaire : 10 u. $\times$ 3 par sem.

Au total, 11 injections de 10 u.

— 2 perfusions de 250 cc. de sang.

— Evolution : arrêt des ménorragies.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 0.63.2.35. Après : non pratiqués.

F.S.H. : Avant : 5 <...< 40. Après : = 5.

Donc, peut-être légère diminution.

Groupe II. — Femmes ménopausées ayant reçu de l'insuline à dose très faible.

OBSERVATION N° 14

Mme Dum..., 70 ans. Ancienneté de la ménopause : 22 ans.

Clinique : Sénilité. Poids : 50 kg.

Traitement : 25 jours à 10 u. par jour d'insuline. Sucre associé.

Evolution clinique : aucune modification. Poids stationnaire.

Laboratoire :

F.V. : avant le traitement. Formule = 40.55.0.5.

Frottis atrophique ; signes d'infection notable.

Après le traitement : 35.60.2.3.

Donc frottis peu modifié quantitativement mais, qualitativement, aspect lutéinique avec cellules « effilochées », en placard. Signes d'infection inchangés.

F.S.H. : Avant : 40 <...< 80.

Après, 40 <...< 80.

Donc pas de changement.

OBSERVATION N° 15

Mme Bur..., 76 ans. Anc. men. : ?

Clinique : Presbyophrénie.

Traitement : 25 jours à 10 u./j, d'insuline, une heure avant le repas.

Evolution : aucune modification.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 15.85.0.0. : pré-atrophique, pas de signes d'infection.

Après : 11.88.1.0., aspect inchangé.

F.S.H. : Avant : 40 <...< 80.

Après, 40 <...< 80.

Donc inchangé.

OBSERVATION N° 16

Mme Cal..., 77 ans. Anc. men. : 29 ans.

Clinique : Démence sénile. Poids : 53 kg.

Traitement : 25 jours à 10 u./j. ; sucre associé.

Evolution : aucune modification de l'état psychique, prise de poids de 1 kg. 500.

Laboratoire :

F. V. : Avant : 18.78.4.0. : préatrophique, signes d'infection ++
Après : 6.86.6.2. : aspect lutéinique ; amélioration de l'infection.

F.S.H. : Avant : 40 <...< 80. Après : = 80 U. S.

Donc taux peut-être légèrement augmenté.

OBSERVATION N° 17

Mlle Gar..., 63 ans. Anc. men. : 14 ans.

Clinique : Débilité mentale avec psychose maniaque dépressive intermittente, sans accès depuis deux ans.

Poids : 50 kg. Bon état général.

Traitement : 30 jours à 10 u./j. ; sucre associé.

Evolution : diminution de l'anxiété ; la malade est plus active ; augmentation de l'appétit (mais rechute un mois après à l'occasion d'une adénite tuberculeuse).

Poids : stationnaire pendant la cure, augmente de 2 kg. pendant les quatorze jours qui ont suivi l'arrêt de l'insuline.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 14.77.0.9 : préatrophique, infection +++.
Après : 6.60.9.25. Les cellules sont étalées ; aspect lutéinique léger ; l'infection a disparu.
Donc, il y a eu ici une nette stimulation, faisant passer le frottis d'un stade préatrophique à l'insuffisance.
22 jours après l'arrêt de l'insuline : régression de la stimulation.
F.S.H. : Avant : > 160. Après : > 160.
Donc inchangé.

OBSERVATION N° 18

Mme Art..., 64 ans. Anc. castration : 20 ans.

Clinique : Mélancolie anxieuse. Poids : 40 kg.
Traitement : 40 jours à 10 u./j: Repas 1 h. après l'injection.
Evolution : Aucune modification. Le poids a chuté pendant la cure de 2 kg., qui ont été repris durant le mois qui a suivi.

Laboratoire :

F.V. : non pratiqués.
F.S.H. : Avant : 80 <...< 160.
Après : 80 <...< 160.
Donc inchangé.

OBSERVATION N° 19

Mme Bor..., 65 ans. Anc. men. : ?

Clinique : Délire hallucinatoire systématisé avec réaction mégalo-maniaque (fausse filiation).
Poids : 38 kg. 400. T.A. : 21/12.
Traitement : 40 jours à 10 u./j. Sucre associé.
Evolution : légère amélioration. Reprise des initiatives.
Prise de poids de 1 kg. pendant la cure, puis de 1 kg. 500 au cours des 20 jours suivants.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 33.64.2 1. Atrophie — Infection +++.
Après : 30.70.0.0. Formule non modifiée ; mais diminution de l'infection. Aspect lutéinique. 16 jours plus tard, le F.V. reprend son aspect antérieur.
F.S.H. : Avant : 80 <...< 160.
Après : 80 <...< 160.
Donc inchangé.

OBSERVATION N° 20

Mme Mor..., 70 ans. Anc. men. : 23 ans.

Clinique : Délire de persécution ; actuellement état démentiel consécutif à des ictus répétés.

Poids : 36 kg. T.A. : 22/13. Mauvais état général.

Traitement : 40 jours à 10 u./j. Sucre associé.

Evolution : aucune amélioration notable. Le poids stationnaire pendant la cure, augmente de 1 kg. 400 au cours des 15 jours suivants.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 15.70.10.5. Préatrophique. Infection + + +.

Après : 5.54.16.25. Stimulation certaine, disparition de l'infection ; pas d'aspect luténique.

11 j. après l'arrêt de l'insuline : les signes persistent.

22 j. après : retour à l'état antérieur.

F.S.H. : Avant : > 160 . Après : $40 < \dots < 80$.

35 j. après l'arrêt de l'insuline, $40 < \text{F.S.H.} < 80$.

Donc, abaissement des F.S.H., qui se maintient 35 j. après la cure.

OBSERVATION N° 21

Mlle Coq..., 75 ans. Anc. men. : 25 ans.

Clinique : Psychose maniaco-dépressive ancienne, présentant un affaiblissement global présénile.

Poids 54 kg.

Traitement : 40 jours à 10 u./j. Repas 1 h. après injection.

Evolution : aucune modification. Chute de poids de 3 kg.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 0.83.2.15. Insuffisance modérée, pas d'infection.

Après : 0.90.2.8. Pas de changement quantitatif, mais net aspect luténique des cellules.

F.S.H. : Avant : $40 < \dots < 80$.

Après : $40 < \dots < 80$.

Donc pas de changement.

OBSERVATION N° 22

Mme Maf..., 75 ans. Anc. men. 25 ans.

Clinique : Démence sénile. Poids : 44 kg.

Traitement : 40 jours à 10 u./j. Repas 1 h. après l'injection.

Evolution : aucune modification.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 0.92.2.6. Insuffisance.

Après : 2.88.4.6. Pas de changement, pas d'aspect lutéinique.

F.S.H. : Avant : 5 <...< 40.

Après : 40 <...< 80.

Donc légère augmentation.

OBSERVATION N° 23

Mme Dey..., 78 ans. Anc. men. : 26 ans.

Clinique : Etat démentiel sénile. Poids 63 kg.

Traitement : 40 jours à 10 u./j. Repas 1 h. après l'injection.

Evolution : syndrome démentiel inchangé ; très légère amélioration de l'état général ; reprise de l'appétit. Chute de poids de 2 kg. mais reprise de 5 kg. au cours des 30 j. qui ont suivi la cure.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 0.63.7.30. Très bonne stimulation pour l'âge de la malade. Infection + + +.

Après : 6.60.8.26. Formule inchangée, mais aspect lutéinique très net. Régression de l'infection.

F.S.H. : Avant : 80 <...< 160.

Après : 80 <...< 160.

Donc, inchangé.

OBSERVATION N° 24

Mlle Cré..., 66 ans. Anc. men. : 20 ans.

Clinique : Grande débile mentale avec idées délirantes polymorphes. Poids : 39 kg. 400. Etat général déficient.

— Traitement : 50 jours à 10 u./j. Sucre associé.

— Evolution : aucun changement, mais prise de poids de 1 kg. dans le mois qui a suivi.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 21.67. 7.5. Carence marquée. Infection +.

Après : 10.90.0.0. Légère amélioration de la carence ; aspect lutéinique. Infection non modifiée.

F.S.H. : Avant : = 160. Après : > 160.

Donc légère augmentation.

OBSERVATION N° 25

Mme Pru..., 82 ans. Anc. men. : 32 ans.

Clinique : Démence sénile. Poids : 47 kg. T.A. 19/9.

— Traitement : 50 jours à 10 u./j. Sucre associé.

— Evolution : Pas de modification.

Laboratoire :

F.V. : non pratiqué.

F.S.H. : Avant : 5 <...< 40. Après : = 40.

Donc peut-être légère augmentation.

Groupe III. — Femmes ménopausées ayant reçu de l'insuline à dose légère.

OBSERVATION N° 26

Mme Das..., 58 ans, Anc. men. : 6 ans.

Clinique : Psychose paranoïaque avec prédominance d'idées hypochondriaques. Ictus en 1953.

Poids : 55 kg. 600.

— Traitement : 6 jours à 10 u./j., puis 34 j. à 20 u./j. Sucre associé.

— Evolution : Amélioration de l'état général. Diminution de l'asthénie. Augmentation de l'appétit. Poids : inchangé.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 59.26.0.15. Atrophie. Infection +++.

Après : 38.37.20.5. Légère stimulation. Aspect lutéinique marqué. Diminution de l'infection.

F.S.H. : Avant : > 160. Après : 80 <...< 160.

Donc taux diminué.

OBSERVATION N° 27

Mme Pra..., 64 ans. Anc. men. : 15 ans.

Clinique : Psychose paranoïaque avec fond anxieux s'aggravant depuis quelques mois. Poids : 54 kg.

— Traitement : 6 jours à 10 u./j., puis 34 j. à 20 u./j. Repas 1 h. après l'injection.

— Evolution : La phase d'aggravation n'a pas été modifiée par la cure. Chute de poids de 3 kg., qui se poursuit après le traitement.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 20.69.5.6. Insuffisance marquée, préatrophique.
Infection +++.

Après : 8.53.22.17. Nette stimulation, pas d'aspect lutéinique. Disparition de l'infection.

F.S.H. : Avant : > 160. Après : 40 <...< 80.

Donc, diminution nette.

Groupe IV. — Femmes ménopausées ayant reçu de l'insuline à dose moyenne.

OBSERVATION N° 28

Mme Cha..., 52 ans. Anc. men. : 3 ans.

Clinique : Schizophrénie à forme paranoïde. Poids : 56 kg.

— Traitement : 40 j. d'insuline à doses progressives allant de 10 à 40 u./j. Injection à jeun de façon à obtenir des signes d'hypoglycémie.

— Evolution : pas de modification nette. Légère augmentation de l'appétit.

Laboratoire :

F.V. : — Avant : 0.83.15.2. Insuffisance. Infection +.

— Après : 0.81.13.6. Insuffisance mais aspect lutéinique. Signes d'infection non modifiés.

— 22 j. après aspect inchangé.

F.S.H. : Avant : 40 <...< 80. Après : = 160.

35 j. après la cure : 40 <...< 80.

Donc augmentation nette puis retour au taux antérieur.

OBSERVATION N° 29

Mme Sal..., 53 ans. Anc. men. : 8 ans.

Clinique : Etat dépressif atypique avec idées de persécution.

Poids : 51 kg.

— Traitement : 40 j. d'insuline à doses progressives, de 10 à 30 u./j. Hypoglycémie.

— Evolution : Aucune modification.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 0.93.3.4. Insuffisance. Pas d'infection.

Après : 0.85.13.2. Formule peu modifiée ; mais aspect lutéinique très net.

20 j. après, aspect inchangé.

F.S.H. : Avant : 5 <...< 40. Après : > 160.

35 j. après la cure : = 80.

Donc, très forte augmentation à la fin de l'insulinothérapie puis tendance au retour au taux antérieur.

OBSERVATION N° 30

Mme Gru..., 67 ans. Anc. men. : ?

Clinique : Schizophrénie ancienne. Poids : 58 kg. 200.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 28.

— Evolution : Pas de modification. Chute de poids de 2 kg.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 26.74.0.0. Atrophie. Infection ++.

Après : 26.70.4.0. Atrophie, pas d'aspect lutéinique. Infection non modifiée.

20 j. après : même aspect.

F.S.H. : Avant : 80 <...< 160. Après : > 160.

35 j. après : 40 <...< 80.

Donc augmentation, puis baisse secondaire au-dessous du niveau antérieur.

OBSERVATION N° 31

Mme Bou..., 67 ans. Anc. men. : 18 ans.

Clinique : Délire hallucinatoire chronique, amélioré par la Chlorpromazine. Poids : 56 kg.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 28.

— Evolution : Accentuation de l'amélioration. la malade est plus calme, mais perte de poids de 1 kg.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 12.88.0.0. Préatrophique Infection +.

Après : 3.96.0.1. Insuffisance.

Donc légère stimulation. Cellules de type lutéinique.

20 j. après : même aspect.

F.S.H. : Avant : > 160. Après : > 160.

35 j. après : 40 <...< 80.

Donc, on ne peut préciser s'il y a eu une modification pendant la cure, mais il y a eu une chute secondaire du taux de F.S.H.

OBSERVATION N° 32

Mme Dav..., 65 ans. Anc. men. : 15 ans.

Clinique : Syndrome mélancolique. Lobotomisée en février 54.

Poids : 44 kg.

— Traitement : 50 j. d'insuline dont 18 j. à 10 u./j. et 32 j. avec, alterné : 10 u. et 30 puis 40 u./j. Hypoglycémie.

— Evolution : Amélioration légère. Augmentation de l'appétit. Prise de poids de 3 kg.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 44.45.6.5. Atrophie. Infection ++.

Après : 46.52.0.2. Aucune modification.

F.S.H. : Avant : > 160. Après : = 160.

Donc légère diminution.

OBSERVATION N° 33

Mme Aym..., 72 ans. Anc. men. : ?

Clinique : Mélancolie anxieuse présénile.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 32.

— Evolution : Aucune modification.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 0.84.0.16. Insuffisance. Infection ++.

Après : 5.80.6.9. Aucune modification.

F.S.H. : Avant : 5 <...< 40.

Après : 40 <...< 80.

Donc augmentation.

Groupe V. — Femmes ménopausées ayant reçu de l'insuline à dose forte.

OBSERVATION N° 34

Mme Tar..., 58 ans. Anc. men. : 10 ans.

Clinique : Schizophrénie à type paranoïde.

— Traitement : 8 j. d'insuline à doses progressives allant de 20 à 70 u./j. Au total : 395 u. Sucre associé.

— Evolution : Recul insuffisant pour l'apprécier.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 95.5.0.0. Très atrophique. Infection ++.

Après : 27.73.0.0. Amélioration de la carence et de l'infection. Pas d'aspect lutéinique.

F.S.H. : Avant : 40 <...< 80. Après : = 160.

Donc, augmentation.

OBSERVATION N° 35

Mme Fav..., 62 ans. Anc. men. : ?

Clinique : Délire polymorphe.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 34.

— Evolution : Recul insuffisant.

Laboratoire :

F.V. : Avant : 22.76.0.0. Aspect androgénique.

Après : 9.91.0.0. Amélioration de la carence. Pas d'aspect lutéinique.

F.S.H. : Avant : = 160 u. Après : = 160 .

Donc, inchangé.

Groupe VI. — Femmes ménopausées ayant reçu de l'insuline à dose très faible et de la folliculine.

OBSERVATION N° 36

Mme Del..., 55 ans. Anc. men. : 8 mois.

Clinique : Schizophrénie. A eu une cure de Sakel d'octobre 1952 à février 1953. 79 comas, Poids : 50 kg.

— Traitement : Dipropionate d'Œstradiol : 5 mg. 10 j. après : mise en train d'un traitement insulinique de 40 j. à 10 u./j. (associées à du sucre). Au 30^e j. de l'insulinothérapie ; Dipropionate d'Œstradiol : 5 mg.

— Evolution : Malade plus éveillée. Contact meilleur. Augmentation de l'appétit. Poids stationnaire.

A noter que des règles sont réapparues pendant 3 j., 30 j. après la première injection de folliculine, au 20^e j. de l'insulinothérapie.

Laboratoire :

F.V. : Frottis 1 : Avant tout traitement : 2.82.5.11. Insuffisance. Infection +++.

Frottis 2 : 7 j. après l'injection de folliculine : 0.15.18.67.
Bonne réaction. Infection +.

Frottis 3 : Après 30 j. d'insuline, c'est-à-dire 40 j. après la première injection d'Œstradiol, juste avant la 2^e injection. 0.50.28.22. Aspect lutéinique. Infection +++.

Frottis 4 : 7 j. après la 2^e injection de folliculine 0.30.39.31.
Réaction faible. Aspect lutéinique. Infection ++.

Donc, — sous insuline, régression de la stimulation. Le frottis ne retourne cependant pas à son aspect primitif.
— la réaction à la folliculine associée à l'insuline est nettement inférieure à celle qui a suivi la première injection de folliculine.

— les deux frottis pratiqués pendant le traitement insulinique ont un aspect lutéinique net.

— l'infection n'a régressé qu'après la première injection de folliculine pour réapparaître ensuite.

F.S.H. : Avant : > 160. Après 30 j. d'insuline : 80 <...< 160.

Donc, diminution.

OBSERVATION N° 37.

Mme Mic..., 63 ans. Anc. men. : 13 ans.

Clinique : Affaiblissement global, avec troubles caractériels consécutifs à un accident vasculaire cérébral.

Poids : 53 kg.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 36.

— Evolution : Pas de modification, mais le poids stationnaire durant la cure, augmente de 2 kg. au cours des 15 j. qui ont suivi.

Laboratoire :

F. V. : Frottis 1 : 6.94.0.0. Insuffisance. Infection +++.

Frottis 2 : 0.73. 0.27. Réaction moyenne. Pas d'infection.

Frottis 3 : 18.76.6.0. Préatrophique. Aspect lutéinique. Infection ++.

Frottis 4 : 3.87.2.8. Réaction faible. Aspect lutéinique. Infection ++.

Donc, — sous insuline, le frottis a un aspect d'insuffisance plus marqué qu'avant tout traitement.

— la réaction à la folliculine associée à l'insuline est plus faible que la réaction à la folliculine seule.

— les deux frottis pratiqués pendant le traitement insulinique ont un aspect lutéinique marqué.

— l'insuline n'a pas empêché le retour de l'infection après le nettoyage du frottis par la folliculine, la 2^e injection de cette hormone n'a pas modifié l'infection.

F.S.H. : Avant : = 80. Après insuline : = 80.
Donc, inchangé.

OBSERVATION N° 38

Mme Tac..., 55 ans. Anc. ménopause : 5 ans.

Clinique : Paralyse générale avec délire de persécution ; se présente comme une schizophrène très autiste. Poids : 54 kg. 200.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 36.

— Evolution : aucune modification, hormis une prise de poids de 1 kg.

Laboratoire :

F.V. : Frottis 1 : 0.62.10.28. Stimulation normale. Pas d'infection.

Frottis 2 : 0.35.3.62. Bonne réaction.

Frottis 3 : 0.99. 0.1. Insuffisance. Aspect lutéinique.

Frottis 4 : 0.76.0.24. Réaction moyenne. Aspect lutéinique.

Donc, — sous insuline, retour du frottis à une stimulation inférieure à celle d'avant tout traitement.

— la réaction à la folliculine associée à l'insuline est légèrement plus faible que la réaction à la folliculine seule.

— sous insuline, aspect lutéinique net.

F.S.H. : Avant : 80 <...< 160.

Après insuline : 80 <...< 160.

Donc, inchangé.

OBSERVATION N° 39

Mme Vil..., 62 ans. Anc. men. : 15 ans.

Clinique : Délire hallucinatoire chronique. Poids : 50 kg. 800.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 36.

— Evolution : aucune modification.

Laboratoire :

F.V. : Frottis 1 : 8.52.9.31. Stimulation normale. Infection ++.

Frottis 2 : 0.26.9.65. Bonne réaction. Infection : nulle.

Frottis 3 : 0.79.9.12. Insuffisance. Aspect lutéinique. Infection ++.

Frottis 4 : 0.37.7.56. Bonne réaction. Aspect lutéinique. Infection ++.

Donc, — sous insuline, le frottis montre une stimulation inférieure à celle d'avant tout traitement.

— la réaction à la folliculine associée à l'insuline est identique à la réaction à la folliculine seule.

- aspect lutéinique net sous insuline.
- l'insuline n'a pas empêché la réapparition des signes d'infection. La 2^e injection de folliculine ne les a pas fait régresser.

F.S.H. : Avant : 5 <...< 40.

Après insuline : 5 <...< 40.

Donc, inchangé.

OBSERVATION N° 40.

Mme Mou..., 78 ans. Anc. men. : ?

Clinique : Démence sénile. Poids : 39 kg. mais assez bon état général.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 36.

— Evolution : pas de modification.

Laboratoire :

F.V. : Frottis 1 : 10.78.10.2. Insuffisance. Infection +++.

Frottis 2 : 2.95.0.3. Insuffisance, mais éclaircissement du frottis. Infection +++.

Frottis 3 : 7.88.1.4. Insuffisance. Aspect lutéinique. Infection ++.

Frottis 4 : 0.80.0.20. Réaction faible. Aspect lutéinique. Infection +.

Donc, — sous insuline, le frottis a un aspect identique à celui qu'il avait avant tout traitement.

— la réaction à la folliculine associée à l'insuline est ici plus forte que la réaction à la folliculine seule.

— aspect lutéinique sous insuline.

— l'infection ne s'est modifiée qu'après la 2^e injection de la folliculine.

F.S.H. : Avant : > 160. Après insuline : 40 <...< 80.

Donc, diminution importante.

OBSERVATION N° 41

Mme Pro..., 59 ans. Anc. men. : 10 ans.

Clinique : Ethylisme chronique. Poids : 47 kg.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 36.

— Evolution : Amélioration de l'appétit. Le poids augmente de 1 kg.

Laboratoire :

F.V. : Frottis 1 : 37.46.4.13. Atrophie. Infection +++.

Frottis 2 : 0.50.11.39. Bonne réaction. Infection ++.

Frottis 3 : 0.73.2.25. Insuffisance légère. Aspect lutéinique.
Infection +++.

Frottis 4 : 0.34.13.53. Bonne réaction. Aspect lutéinique.
Infection nulle.

Donc, — sous insuline, le frottis n'a pas repris son aspect initial.

— la réaction à la folliculine associée à l'insuline apparemment plus élevée que la réaction à la folliculine seule, est en fait analogue à celle-ci, compte tenu de la formule des frottis pratiqués avant chaque injection de folliculine.

— aspect lutéinique sous insuline.

— l'infection a régressé sous l'influence des deux injections de folliculine, de la 2^e surtout.

F.S.H. : Avant : = 160. Après insuline : 80 <...< 160.

Donc légère diminution.

OBSERVATION N° 42.

Mme Gal..., 66 ans. Anc. men. : 26 ans.

Clinique : Etat délirant chronique survenu chez une personnalité psychopathique. Fond anxieux. Poids : 55 kg. 500.

— Traitement : identique à celui de l'observation N° 36.

— Evolution : légère recrudescence de l'anxiété.

Laboratoire :

F.V. : Frottis 1 : 14 86.0.0. Insuffisance marquée. Infection nulle.

Frottis 2 : 0.40.0.60. Bonne réaction.

Frottis 3 : 0.91.9.0. Insuffisance. Aspect lutéinique.

Frottis 4 : 0.66.9.25. Réaction moyenne. Aspect lutéinique.

Donc : — sous insuline, retour à un stade d'insuffisance qui est cependant moins marqué qu'avant tout traitement.

— la réaction à la folliculine associée à l'insuline est moins importante que la réaction à la folliculine seule.

— aspect lutéinique sous insuline.

F.S.H. : Avant : > 160 ; après insuline : 80 <...< 160, donc diminution.

OBSERVATION N° 43.

Mme Mar..., 55 ans. Anc. men. : 4 ans.

Clinique : Schizophrénie ancienne. Mauvais état général.

Poids : 34 kg. 300.

- Traitement : 55 j. d'insuline à 10 u/j. + sucre ; au 25^e j. de l'insulinothérapie : injection de Dipropionate d'Œstradiol, 5^e mg.
— Evolution : Aucune modification.

Laboratoire :

- F.V. : — Avant, 0.95.2.3. Insuffisance. Infection +++.
— 7 j. après l'injection de folliculine : 0.61.9.30 ; bonne réaction. Aspect luténique. Pas d'infection.
— Après l'insuline : 0.87.7.6. Insuffisance —. Aspect luténique. Infection nulle.
Donc, après l'injection de folliculine, nette stimulation et disparition des signes d'infection.
Ensuite, sous traitement insulinique, retour à l'aspect antérieur, mais l'infection ne réapparaît pas.
Les deux frottis faits pendant l'insulinothérapie ont un aspect luténique net.
F.S.H. : Avant : 80 <...< 160 ; après l'insuline : > 160.
Donc, augmentation.

OBSERVATION N° 44.

Mme Sch..., 71 ans. Anc. men. : ?

- Clinique : Maniaque périodique. Affaiblissement démentiel global.
Poids : 50 kg.
— Traitement : identique à celui de l'observation N° 43.
— Evolution : pas de modification, mais chute de poids de 3 kg. pendant la cure, puis reprise de 2 kg. au cours des 10 j. qui ont suivi.

Laboratoire :

- F.V. : — Avant : 10.75.3.12. Insuffisance. Infection +++.
— 7 j. après l'injection de folliculine : 0.60.13.27. Réaction moyenne. Aspect luténique. Pas d'infection.
— Après l'insuline, 0.88.9.3. Insuffisance. Pas d'aspect luténique. Infection +++.
— Donc, stimulation et disparition des signes d'infection après l'injection de folliculine.
— Sous traitement insulinique, retour à l'aspect antérieur. L'aspect luténique n'est pas retrouvé à la fin de la cure.
F.S.H. : Avant : 40 <...< 80. Après l'insuline : = 160.
Donc, augmentation.

CHAPITRE IV

ANALYSE DES RESULTATS

I. — Au point de vue clinique.

1° ACTION SUR LES TROUBLES PSYCHIQUES :

a) Parmi les 12 malades soumises à la cure de Sakel, nous avons pu noter :

- 2 rémissions complètes,
- 3 améliorations importantes,
- 2 améliorations légères,
- 5 cas non modifiés.

b) Parmi les 31 femmes ménopausées ayant reçu de l'insuline à plus faible dose, on note :

- 9 améliorations légères qui, dans six cas, semblent être en rapport avec une reprise de l'état général et une augmentation de l'appétit.
- 1 cas où l'anxiété de la malade paraît avoir été aggravée.

2° ACTION SUR LE POIDS DES MALADES :

a) Parmi les 12 malades soumises à la cure de Sakel, onze ont vu leur poids augmenter de 4 à 14 kg., une seule n'a grossi que de 1 kg. 500. La prise de poids moyenne a été de 7 kg.

b) Chez les femmes ménopausées :

— Pendant la cure :

- 5 malades ont grossi de 1 à 3 kg.
- 7 malades ont maigri de 1 à 3 kg.

— Dans les 30 jours qui ont suivi la cure, et souvent en 10 à 15 jours seulement, huit malades ont pris du poids :

— 3 fois après en avoir perdu pendant la cure.

— 1 fois après avoir déjà grossi pendant la cure.

— 4 fois alors que leur poids n'avait pas encore varié.

3° ACTION SUR LES RÈGLES :

a) 2 des malades soumises à la cure de Sakel avaient : l'une des règles irrégulières, l'autre une aménorrhée : l'insuline n'a entraîné aucune modification.

b) Parmi les 10 autres malades, on peut noter au cours du traitement insulinique :

— 3 fois une aménorrhée pendant 2 à 8 mois.

— 4 fois un premier cycle très allongé,

— 2 fois un premier cycle diminué,

— 1 fois des cycles non modifiés.

c) Dans un cas de ménorragie de la puberté, il y a eu guérison, sans que l'on puisse affirmer si elle est consécutive à l'action de l'insuline, ou à celle des perfusions de sang qui avaient été associées.

d) Enfin chez une femme ménopausée depuis six mois, les règles sont réapparues 30 jours après une injection de 5 mgr. de Dipropionate d'Œstradiol, alors que la malade recevait depuis 20 j. de l'insuline à 10 u./j.

II. — Les frottis vaginaux.

1° FEMMES RÉGLÉES :

Nous avons pu prélever les F.V. chez sept de ces malades seulement.

— *Avant la cure :*

— dans 5 cas, le F.V. montrait un aspect d'insuffisance;

— dans 2 cas, la stimulation était normale.

— *Après la cure :*

Nous n'avons pas observé de modifications quantitatives notables, mais dans deux cas, le frottis montrait un aspect lutéinique caractéristique.

2° FEMMES MÉNOPAUSÉES AYANT REÇU UNIQUEMENT DE L'INSULINE : les F.V. ont été prélevés chez vingt malades.

— *Avant la cure :*

Les F.V. présentaient des aspects variables allant de la stimulation normale à l'atrophie complète ; on n'a jamais noté d'aspect lutéinique ; le frottis présentait des signes d'infection dans 15 cas.

— *Après la cure :*

— on n'a jamais observé de modification spectaculaire, telle qu'on en voit après injection de folliculine, néanmoins, on a pu noter une stimulation indiscutable :

— légère dans 3 cas,

— plus importante dans 5 cas.

— A onze reprises, les frottis pratiqués après la cure ont présenté un aspect lutéinique net.

— Les signes d'infection :

— ont disparu dans 4 cas,

— ont été améliorés dans 4 cas.

— sont restés stationnaires dans 7 cas.

L'action sur l'infection s'est manifestée en général sur les frottis où l'on notait des signes de stimulation.

— En considérant les modifications des F.V. à l'intérieur de chaque groupe de malades, on remarque :

— chez 10 malades du groupe II :

— 3 fois une stimulation.

— 7 fois un aspect lutéinique.

— Chez 2 malades du groupe III :

— 2 fois une stimulation.

— 1 fois un aspect lutéinique.

- Chez 6 malades du groupe IV :
 - 1 seule fois une très légère stimulation.
 - 3 fois un aspect lutéinique.
- Chez 2 malades du groupe V :
 - 2 fois une nette stimulation.
 - pas d'aspect lutéinique.

Donc, les *signes de stimulation* peuvent apparaître chez des malades recevant des doses d'insuline différentes, mais semblent plus rares chez les malades du groupe IV, où l'on a laissé des doses moyennes d'insuline entraîner une hypoglycémie marquée.

La présence d'un aspect lutéinique ne paraît être en relation ni avec les doses d'insuline ni avec la présence de signes d'hypoglycémie.

3° FEMMES MÉNOPAUSÉES AYANT REÇU DE L'INSULINE ET DE LA FOLLICULINE.

Sauf dans l'observation N° 40, l'injection de folliculine seule, a toujours provoqué une bonne stimulation.

— Sous insuline, il y a toujours eu régression de la stimulation œstrogénique (F.V. effectué 40 jours après l'injection de folliculine).

- dans 1 cas, le frottis a repris son aspect primitif,
- dans 3 cas, il a conservé des signes de stimulation légère,
- dans 3 cas, il a pris un aspect plus voisin de l'atrophie.

— L'action quantitative de la folliculine administrée une deuxième fois (pendant le traitement insulinique) a été, par rapport à l'action de la folliculine seule :

- identique dans 3 cas,
- inférieure dans 4 cas,
- supérieure dans 1 seul cas, celui de l'observation n° 40, où la première injection de folliculine n'avait provoqué qu'une stimulation très légère.

Les signes d'infection ont, dans 4 cas, régressé après la première injection de folliculine, pour réapparaître sous traitement insulinique ; la deuxième injection de folliculine n'a pas fait disparaître ces signes. Dans 1 cas (observation N° 40) l'in-

fection, non modifiée par la première injection, n'a disparu que sous l'effet de la deuxième injection de folliculine.

- L'action qualitative de la deuxième injection n'a jamais été identique à celle de la première, l'aspect étant du type lutéinique décrit dans le chapitre suivant.

Remarquons que si la teneur en glycogène des cellules vaginales a été recherchée pour chaque observation, les variations observées n'ont pas été assez prononcées pour que l'on ait pu en tirer parti.

III. — Les variations du taux d'excrétion des F.S.H.

1° FEMMES RÉGLÉES.

Etant donné les variations normales au cours du cycle et le taux peu élevé des F.S.H. chez la femme réglée, il est souvent difficile d'affirmer une modification de l'excrétion de cette hormone.

Néanmoins, les urines ayant été prélevées à des moments similaires du cycle, on peut dire que le taux des F.S.H. s'est trouvé après la cure :

- augmenté dans 1 cas,
- stationnaire dans 4 cas,
- diminué dans 6 cas.

— Une de nos malades réglées, se trouvant vraisemblablement en période de préménopause, le F.S.H. de départ était supérieur à 160 ; après la cure, il était compris entre 5 et 40 U.S. : il y a donc eu une diminution considérable.

2° FEMMES MÉNOPAUSÉES AYANT REÇU UNIQUEMENT DE L'INSULINE.

Nous dirons que le taux de F.S.H. est :

— légèrement modifié lorsqu'il passe, par exemple, de valeurs comprises entre 40 et 80 à des valeurs égales à 80.

- moyennement modifié lorsqu'il passe, par exemple, de valeurs comprises entre 40 et 80 à des valeurs comprises entre 80 et 160.

— très modifié lorsqu'il passe, par exemple, de valeurs comprises entre 40 et 80 à des valeurs égales ou supérieures à 160.

a) Ainsi, sur 22 malades, nous avons constaté que le taux de F.S.H. était, après la cure :

— inchangé dans	7 cas
— légèrement diminué dans	1 cas
— moyennement diminué dans	1 cas
— très diminué dans	2 cas
— légèrement augmenté dans	3 cas
— moyennement augmenté dans	3 cas
— très augmenté dans	3 cas
— étant supérieur à 160 U.S., avant et après la cure, la variation n'a pu être appréciée dans	2 cas

b) Chez 5 malades, le taux de F.S.H. a été recherché 35 jours après l'arrêt du traitement insulinaire :

— 4 de ces malades avaient eu de l'insuline à dose moyenne, entraînant une hypoglycémie ; le taux de F.S.H. était, sitôt après la cure, nettement augmenté dans 3 cas ; sa variation restait imprécise dans le 4^e (F.S.H. > 160).

35 jours après, chez ces 4 malades, le taux de F.S.H. était redescendu :

— à son niveau primitif dans	1 cas
— au-dessous du niveau primitif dans	2 cas
— dans le 4 ^e cas, où les variations avaient été particulièrement importantes, il restait au-dessus du niveau primitif.	

1 de ces malades (observ. N° 20) avait reçu de l'insuline à dose très faible, avec sucre associé : le taux de F.S.H. était très diminué après la cure, il est resté à ce niveau. 35 jours après.

c) Si l'on considère les variations de F.S.H. par rapport aux doses d'insuline administrées, on remarque :

— Doses très faibles :	— F.S.H. stationnaire	7 cas
	— légèrement augmenté ...	3 —
	— moyennement augmenté	1
	— très diminué	1 —

— Doses légères :	— moyennement diminué ..	1	—
	— très diminué	1	—
— Doses moyennes :	— moyennement augmenté	2	—
	— très augmenté	2	—
	— légèrement diminué	1	—
	— variations inconnues	1	—
— Doses fortes :	— stationnaire	1	—
	— très augmenté	1	—

d) Si l'on considère les variations des F.S.H. par rapport à l'hypoglycémie, on note :

— sur 10 malades chez qui l'hypoglycémie n'a pu se produire :

— F.S.H. stationnaire	4 cas
— légèrement augmenté	3 —
— très augmenté	1 —
— moyennement diminué	1 —
— très diminué	1 —

Il y a donc eu des modifications importantes dans 3 cas.

— Sur 12 malades chez qui l'insuline a provoqué une hypoglycémie :

— F.S.H. stationnaire	4 cas
— moyennement augmenté	3 —
— très augmenté	2 —
— légèrement diminué	1 —
— très diminué	1 —
— variations inconnues (> 160)	1 —

Il y a donc eu des modifications importantes dans 6 cas.

3° FEMMES MÉNOPAUSÉES AYANT REÇU DE L'INSULINE ET DE LA FOLLICULINE.

— Chez 7 malades, le deuxième dosage de F.S.H. a été pratiqué au 30^e jour d'une cure d'insuline à 10 u./j., associée à du sucre, soit 40 j. après une injection de 5 mg. de Dipropionate d'Œstradiol. On note :

— taux inchangé	3 cas
— légèrement diminué	1 —
— moyennement diminué	2 —
— très diminué	1 —

— Chez 2 autres malades, le deuxième dosage a été pratiqué au 55^e j. d'une cure d'insuline à 10 u./j., sucre associé, soit 30 j. après une injection de 5 mg. de folliculine :

— moyennement augmenté	1 cas
— très augmenté	1 —

IV. — Rapport entre les modifications révélées par les examens de laboratoire et les modifications cliniques.

1^o FEMMES RÉGLÉES.

a) Rapport entre les modifications du cycle et l'évolution des troubles psychiques.

— aux 3 cas d'aménorrhée correspondent :

- 1 rémission complète ;
- 1 amélioration nette ;
- 1 amélioration légère.

aux 4 cas où le premier cycle fut allongé, correspondent :

- 1 rémission complète ;
- 2 améliorations importantes ;
- 1 cas non amélioré.

-- aux 2 cas où le premier cycle fut raccourci, correspondent :

- 1 amélioration légère ;
- 1 cas non amélioré.

— aux 3 cas où les cycles ne furent pas modifiés correspondent : 3 cas non améliorés.

b) On ne note aucune corrélation entre les modifications des F.V. et les modifications des troubles psychiques ou celles du cycle.

c) Il n'y a pas de rapport évident entre les perturbations apportées au cycle menstruel et les variations du taux de F.S.H. :

— dans les 3 cas d'aménorrhée :

— F.S.H. augmenté	1 cas
— diminué	1 —
— inchangé	1 —

— dans les 4 cas où le 1^{er} cycle est allongé :

— inchangé	1 cas
— diminué	3 —

— dans les 2 cas où le 1^{er} cycle est raccourci :

— inchangé	1 cas
— diminué	1 —

— dans les 3 cas où les cycles n'ont pas été modifiés :

— inchangé	1 cas
— diminué	2 cas

d) De même on ne voit pas de rapport entre l'évolution des troubles psychiques et les modifications du taux de F.S.H.

2° FEMMES MÉNOPAUSÉES AYANT REÇU UNIQUEMENT DE L'INSULINE :

a) On ne note pas de relation évidente entre :

— l'amélioration des troubles psychiques et les variations du poids pendant ou immédiatement après la cure.

— l'apparition des signes de stimulation, l'aspect lutéinique du frottis et les variations du taux de F.S.H., d'une part, et les modifications des troubles psychiques ou du poids, l'âge ou l'ancienneté de la ménopause, d'autre part.

b) Rapport entre les signes de stimulation sur les F.V. et les variations du taux des F.S.H.

— aux 5 cas où les signes de stimulation sont nets, correspondent :

— F.S.H. inchangé	1 cas
— très augmenté	1 —
— très diminué	2 —
— variations inconnues (> 160)	1 —

— aux 3 cas où les signes de stimulation sont légers, correspondent :

— légèrement augmenté	1 cas
— moyennement diminué	1 —
— variations inconnues	1 —

— Notons par ailleurs que, sans qu'il y ait de signes de stimulation sur les frottis, le taux de F.S.H. est :

— inchangé	6 cas
— augmenté	7 —
— légèrement diminué	1 —

c) Rapport entre l'apparition d'un aspect lutéinique des cellules et les variations du taux de F.S.H. :

— aux 11 cas où les cellules ont un aspect lutéinique, correspondent :

— F.S.H. inchangé	4 cas
— légèrement augmenté	2 —
— très augmenté	2 —
— moyennement diminué	1 —
— variations inconnues	2 —

— Notons par ailleurs que, sans qu'il y ait de signes lutéiniques sur les frottis vaginaux correspondants, le F.S.H. est :

— inchangé	3 cas
— augmenté	5 —
— diminué	3 —

3° FEMMES MÉNOPAUSÉES AYANT REÇU DE L'INSULINE ET DE LA FOLLICULINE.

a) On ne note aucune relation entre les modifications des troubles psychiques, du poids, de l'aspect des frottis et du taux des F.S.H.

b) Chez 6 des 7 malades ayant reçu deux injections de folliculine, les variations de l'aspect des F.V. sont similaires et les taux des F.S.H. ont diminué ou sont restés inchangés.

Il faut remarquer que chez la 7^e malade (observation N° 40) où la deuxième injection de folliculine a eu une action plus prononcée que la première, le taux de F.S.H. a présenté la diminution la plus importante.

CHAPITRE V

DISCUSSION

I. — Etude des faits cliniques.

a) L'INSULINOTHÉRAPIE A EU CHEZ NOS MALADES, UNE INFLUENCE VARIABLE SUR LES TROUBLES PSYCHIQUES.

— les seuls résultats vraiment probants ont été obtenus par la cure de Sakel.

— chez les femmes ménopausées, nous n'avons assisté qu'à une sédation légère des troubles psychiques, dans 9 cas; les doses d'insuline ont varié de 10 à 70 u./j., pendant 8 à 50 jours, mais il ne semble pas que les résultats obtenus soient en relation avec les doses administrées.

Il faut en outre souligner, à côté de l'action propre de l'insuline, l'action psychothérapique certaine du traitement lui-même : plusieurs malades bénéficièrent peut-être d'une recrudescence d'intérêt de la part du personnel infirmier et, partant, d'une amélioration du climat affectif.

b) L'AUGMENTATION DU POIDS DES MALADES SOUMISES A LA CURÉ DE SAKEL A ÉTÉ CONSTANTE.

— Chez les femmes ménopausées : pendant le traitement insulinique, nous avons plus souvent noté une perte qu'un gain de poids. Mais à huit reprises, on a assisté à une *prise de poids secondaire*, pendant les 15 à 30 jours qui ont suivi la cure.

c) PLUS INTÉRESSANTE A ÉTÉ L'ÉTUDE DES MODIFICATIONS DES RÈGLES AU COURS DES CURES DE SAKEL :

Tout comme S. Merlis et S. Michael, nous avons remarqué la fréquence des perturbations du cycle, et le rapport qui existe

entre leur allongement et le pronostic : en effet, les cinq cas où le traitement a été suivi d'une amélioration notable, se situent parmi les 7 malades qui ont présenté soit un allongement du premier cycle, soit une aménorrhée.

Mais il nous a été impossible de mettre en évidence un rapport quelconque entre les modifications du cycle et celles des F.V. ou des F.S.H.

II. — Etude des frottis vaginaux.

a) CHEZ LA FEMME RÉGLÉE, cette étude, telle que nous l'avons réalisée, a relativement peu d'intérêt : il conviendrait pour avoir des éléments de comparaison convenables, d'étudier par les F.V., un cycle complet avant et après la cure, ce qui n'a pu être fait.

Notons, comme le signale H. Azima, la fréquence des frottis de type « Insuffisance », chez les schizophrènes (5 cas sur 7).

b) CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE, l'étude des F.V. s'est révélée beaucoup plus intéressante; nous étions en effet placés dans de véritables conditions expérimentales.

1° Alors que Abel ou Courrier n'ont obtenu par le traitement insulinique, aucune modification sur la muqueuse vaginale d'animaux castrés, nous avons à huit reprises, chez 20 femmes ménopausées, constaté une *stimulation légère mais indiscutable*, caractérisée par une augmentation des index superficiels, un éclaircissement du frottis et une diminution des signes d'infection.

Ces signes de stimulation se sont manifestés parmi nos quatre groupes de malades, mais semble-t-il, de façon moins nette chez les sujets soumis à un traitement insulinique à dose moyenne.

Soulignons ici que l'action de l'insuline sur l'infection vaginale avait déjà été notée cliniquement par Van Erps, en 1934.

2° Le deuxième fait marquant est l'apparition fréquente sur les F.V. pratiqués après la cure d'une *image d'imprégnation lutéinique* :

Il semble bien que l'on puisse admettre, d'après des travaux récents (Colloque sur la fonction lutéale 1954), les critères cytologiques suivants, concernant l'imprégnation lutéinique :

- desquamation en placard ;
- augmentation de la basophilie cellulaire ;
- apparition d'éléments plicaturés.

Au moment de la chute de l'activité œstrogénique, il se produit une desquamation des éléments superficiels qui met à nu les assises intermédiaires basophiles, lesquelles, à leur tour, peuvent desquamer plus ou moins, suivant l'importance de la stimulation lutéinique.

Au Laboratoire de la Clinique Gynécologique, nous avons également constaté comme un bon signe d'imprégnation lutéinique, l'aspect de groupements cellulaires basophiles, qui ont tendance à perdre leur structure cellulaire, avec lyse de leur cytoplasme qui apparaît étiré en flammèche, c'est l'aspect que nous avons appelé « *effiloché* ».

Nous l'avons retrouvé 11 fois sur vingt sur nos frottis, après la cure insulínique.

Enfin, il faut remarquer que cet aspect qualitatif lutéinique est retrouvé moins fréquemment chez les malades qui présentent un changement quantitatif de leur formule cytologique, à la suite du traitement.

c) CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE AYANT REÇU DE L'INSULINE ASSOCIÉE A LA FOLLICULINE.

Nous avons retrouvé tout d'abord, après la première injection de 5 mg. de Dipropionate d'Œstradiol, les modifications cytologiques caractéristiques que nous avons décrites plus haut : c'est-à-dire la transformation du frottis, même atrophique, en un frottis de type ovulatoire, avec augmentation des index cellulaires superficiels, étalement et dispersion des éléments ; effet maximum au 7^e j. (avec des œstrogènes de ce type, à cette dose, et administrés par voie intra-musculaire) effet qui régresse ensuite en une vingtaine de jours.

Dans notre expérience, l'insulinothérapie commencée 10 j. après l'injection de folliculine n'a pas modifié cette régression de façon significative.

La répétition de l'injection de folliculine, alors que le premier effet a disparu et que la malade est, depuis 30 j., soumise à un traitement insulinique à 10 u/j, ne donne pas le même résultat que la première injection, tout au moins au point de vue qualitatif : l'insuline empêche l'effet de dispersion cellulaire ; au contraire, les cellules ont tendance à s'agglomérer en paquets et le cytoplasme à se plicaturer. Nous avons fait cette constatation dans tous les cas traités.

Cet effet ne semble pas dû à la modification de la sensibilité du récepteur par suite de la répétition de l'injection d'œstrogènes : nous avons eu l'occasion d'étudier cinq cas de femmes ménopausées recevant, à plusieurs reprises, une dose de 5 mg. de Dipropionate d'Œstradiol, à intervalles espacés, et nous avons constaté qu'il existe plutôt une sensibilisation à l'effet œstrogénique.

Il faut donc retenir chez la femme ménopausée un effet indéniable de l'insuline sur l'épithélium vaginal, cette action est :

— d'une part, une action de *stimulation de type œstrogénique*, mais toujours faible, difficile à mettre en évidence, sans comparaison avec celle que provoquent les œstrogènes. Pour mieux l'évaluer, des biopsies vaginales seraient préférables au frottis.

— D'autre part, une *action de type lutéinique*, qui semble la plus fréquente et la plus facile à observer. Cette action est manifeste en particulier, toutes les fois que l'on a fait de l'insuline en même temps que les œstrogènes. Elle est identique dans ce cas à celle que l'on obtient sur les F.V. chez des sujets où la progestérone est associée aux œstrogènes.

III. — Etude des variations du taux des F.S.H.

1° CHEZ LA FEMME RÉGLÉE.

Comme tous les dosages biologiques, celui des F.S.H. est relativement grossier, et il serait vain de tirer des conclusions d'après les modifications légères que nous avons observées.

On peut néanmoins retenir que la tendance des modifications du taux des F.S.H. se fait presque toujours vers la diminution.

L'observation N° 12 où le F.S.H. initial supérieur à 160, tombe au-dessous de 40 après la cure, contribue également à nous faire admettre qu'un traitement de longue durée avec de l'insuline à dose comatogène, entraîne un abaissement du taux de F.S.H.

En fait, pour pouvoir tirer une conclusion valable, des dosages répétés dans le cycle seraient nécessaires.

2° CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE N'AYANT REÇU QUE DE L'INSULINE.

La variation du taux de F.S.H. est ici plus facilement appréciable :

— sur 22 malades, l'insuline a modifié le taux de F.S.H. dans 13 cas.

— en fait, comme nous le soulignons ci-dessus, le caractère biologique du dosage ne permet pas de retenir comme significatives les modifications que nous avons qualifiées de légères.

— il reste néanmoins neuf cas où l'insuline a eu une action indiscutable sur les F.S.H.

— Cette action apparaît à première vue, extrêmement variable d'un cas à l'autre ; on peut cependant faire quelques remarques :

— Les taux de F.S.H. non modifiés sont particulièrement nombreux chez les malades ayant reçu des doses très faibles d'insuline.

— Par contre, sur 10 malades recevant des doses d'insuline supérieures ou égales à 20 u/j., une seule n'a pas eu un taux de F.S.H. modifié.

On peut donc dire que, dans notre expérience, *l'insuline à faible dose a peu d'action sur les F.S.H., alors qu'à doses plus élevées, son action est presque constante.*

— Une autre remarque s'impose : les modifications nettes du taux de F.S.H. se font dans le sens d'une diminution chez les malades ayant reçu 10 à 20 u/j. d'insuline, et dans le sens d'une augmentation chez les sujets ayant reçu des doses plus élevées.

— Il est particulièrement intéressant de rappeler que dans les 5 cas où un 2° dosage de F.S.H. a été pratiqué 35 j. après la fin de la cure, nous avons assisté :

— à une baisse secondaire dans les 4 cas où le F.S.H. avait augmenté ;

— à une persistance de la baisse dans le cas où il avait diminué.

Existe-t-il une corrélation entre les résultats obtenus sur le taux de F.S.H. et l'effet sur la cytologie vaginale ?

On peut remarquer qu'aux 3 F.S.H. notablement diminués correspondent des signes de stimulation, alors qu'aux 6 cas où le F.S.H. est notablement augmenté, ne correspondent aucun signe de stimulation (hormis le cas de l'observation N° 34 où l'insulinothérapie n'a duré que 8 j.).

Par contre, il ne semble pas y avoir de rapport entre l'aspect lutéinique particulier des F.V. et les variations du taux des F.S.H.

3° CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE AYANT REÇU INSULINE ET FOLLICULINE.

Nous rappelons que deux contrôles de F.S.H. ont été faits : l'un avant tout traitement, l'autre 40 j. après une injection de folliculine, au 30^e j. de l'insulinothérapie. On sait que les œstrogènes font tomber le taux de F.S.H. avec une injection de Dipropionate d'Œstradiol, on obtient toujours une chute des F.S.H. qui doivent revenir à la normale après 3 semaines environ. Dans notre expérience, au moins dans 4 cas, l'association de l'insuline semblerait avoir empêché la remontée des F.S.H. au taux antérieur. Mais nos résultats ne sont pas significatifs et portent sur un nombre de cas trop réduits.

Il faut par ailleurs noter que chez les deux malades où le dosage a été pratiqué au 55^e j. de l'insulinothérapie, soit 30 j. après l'injection de folliculine, le taux de F.S.H. était augmenté.

Comme pour l'étude des F.V., il est probable que l'on obtiendrait des résultats plus concluants en effectuant des dosages en série afin de saisir les variations dues à la durée et aux doses utilisées dans le traitement insulinique.

ESSAI D'INTERPRETATION

Par quel mécanisme se ferait l'action lutéinique de l'insuline ?

D'après les travaux expérimentaux chez l'animal castré, il est peu probable que cette action se fasse directement au niveau des récepteurs. Abel a montré en effet, chez l'animal, que l'insuline provoque au niveau de l'ovaire, d'abord une activation de la poussée folliculaire puis, dans un deuxième temps, une stimulation des corps jaunes.

L'insuline agit donc sur l'ovaire; les variations du taux de F.S.H., que nous avons observées, pourraient alors être la conséquence de la sécrétion d'hormones ovariennes, déclanchées par l'insuline.

Il est plus vraisemblable de penser que l'insuline agit sur la sécrétion des stimulines hypophysaires et en particulier des gonadostimulines; c'est par cet intermédiaire que se produirait l'action sur l'ovaire. Mais à notre connaissance, aucune observation n'a été faite sur l'animal hypophysectomisé.

En se référant à nos résultats, on pourrait admettre que l'insuline a d'abord une action stimulatrice sur la sécrétion des F.S.H., qui diminuerait ensuite, en raison peut-être d'une stimulation de la sécrétion de L.H.

Mais il ne s'agit pour l'instant que d'hypothèses, et il paraît assez difficile d'admettre que l'on puisse, chez une femme ménopausée, relancer la sécrétion ovarienne, par action sur l'hypophyse.

Les variations dans les modifications des F.S.H. provoquées par l'insuline, pourraient s'expliquer par des facteurs de dose et de durée du traitement.

Quand l'insuline est utilisée à dose assez forte, l'action sur les F.S.H. serait plus prolongée, puisque, sitôt après la cure, le taux de F.S.H. est augmenté; ce n'est que 30 jours après que l'on assiste à une baisse de ce taux.

Avec l'insuline à dose plus faible, on pourrait penser que l'action sur les F.S.H. est plus courte et que nos dosages, au décours de la cure, n'ont saisi que la phase de baisse secondaire.

Pour confirmer ou infirmer cette hypothèse, il conviendrait de pratiquer des dosages de folliculo-stimuline répétés.

Les facteurs individuels jouent certainement un rôle important; Abel les invoquait déjà pour expliquer la variabilité de ses résultats. Ces facteurs jouent d'ailleurs un rôle constant en biologie; c'est ainsi que P. Guinet et R. Béthoux, étudiant la frénation de la sécrétion des F.S.H. par les œstrogènes, constatent que « l'importance de la chute réalisée paraît moins dépendre de la quantité de folliculine injectée, que d'un facteur individuel » et ils ajoutent qu'« il est impossible d'établir une systématisation ».

On peut se demander si cette action de l'insuline sur les gonado-stimulines est directe ou bien si elle se fait par un mécanisme indirect, celui d'une sécrétion d'adrénaline réactionnelle à l'hypoglycémie, par exemple. Pour le vérifier, nous n'avons laissé l'insuline provoquer une baisse de la glycémie que chez une partie de nos malades; nous avons pu constater que :

— chez douze malades où l'hypoglycémie a pu se produire, il y a 6 modifications notables du taux de F.S.H.

— sur dix malades où l'hypoglycémie n'a pu se produire, il y a 3 modifications notables du taux de F.S.H.

L'action de l'insuline sur les F.S.H. semblerait donc plus marquée lorsqu'il y a hypoglycémie. En fait, il se trouve que les sujets n'ayant pas eu d'hypoglycémie se recrutent surtout parmi les malades qui ont reçu de faibles doses d'insuline, peu actives, comme nous l'avons vu, sur les F.S.H.

D'ailleurs, parmi les malades recevant 10 u/j d'insuline, 4 des 5 sujets chez qui une variation du taux des F.S.H. a été observée, n'avaient pas présenté d'hypoglycémie.

Les différences qui existent entre la fréquence des modifications des F.S.H. survenues chez les sujets qui ont, et chez ceux qui n'ont pas présenté d'hypoglycémie, semblent donc être surtout en relation avec les doses d'insuline administrées.

Les faits que nous apportons, au sujet de l'action de l'insuline sur les F.S.H., permettent-ils d'envisager une autre explica-

tion aux constatations de P. Guinet et R. Béthoux qui, rappelons-le, ont constaté une fréquence anormale des taux de F.S.H. bas, chez la femme diabétique ménopausée.

On peut se demander si le déficit insulinique des diabétiques est en cause; l'abaissement du taux de F.S.H. serait alors proportionnel à la gravité du diabète, ce qui ne semble pas être le cas.

Ou bien est-ce l'existence d'un traitement insulinique qui agirait sur la sécrétion de F.S.H. ?

Les éléments que nous avons réunis ne nous permettent pas d'aborder la discussion de ce problème.

En résumé, notre travail ne nous permet pas de tirer des conclusions valables quant au mécanisme physiologique de l'action de l'insuline sur la fonction sexuelle ; mais les faits que nous avons constatés, devraient faire orienter les recherches vers l'étude de l'influence de l'insuline sur l'hypophyse.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié les frottis vaginaux et les F.S.H. chez 44 malades soumises à des cures insuliniques à doses variées.

Il s'agit de malades hospitalisées dans un service de psychiatrie, pour lesquelles nous ne tirons pas de conclusions spécialisées. Signalons, toutefois, la bonne valeur pronostique de l'allongement du cycle dans les cures de Sakel.

Par contre, notre étude nous permet d'affirmer que :

1°. L'INSULINE A UNE ACTION INCONSTANTE MAIS INDISCUTABLE SUR LA MUQUEUSE VAGINALE DES FEMMES MÉNOPAUSÉES :

— d'une part, *action de type œstrogénique*, mais peu marquée.

— d'autre part, surtout une *action qualitative de type lutéinique*; l'insuline semble jouer un rôle trophique sur les couches profondes de la muqueuse vaginale.

— associée à un traitement œstrogénique, l'insuline a également une action analogue à celle de la progestérone, antagoniste de certains effets folliculiniques.

2° Il existe une ACTION DE L'INSULINE SUR LE TAUX DE F.S.H. : action manifeste, bien qu'inconstante, comme nous l'avons noté chez la femme ménopausée.

Cette action de l'insuline sur l'hypophyse semble être directe, indépendante de l'hypoglycémie.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
POLLOSSON.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 10 Novembre 1955.

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL. — Influence de l'insuline sur l'activité ovarienne. *Archiv. f. Gynäk.*, 1931, pp. 444-457.
- ALBEAUX-FERNET et BLUM (C.). — Etude de la Chromatographie des 17 C. S. sous agression insulinique. *Ann. Endocr.* 1954, 15-3.
- ARON (M.), ARON (Cl.), MARESCAUX (J.). — Variations quantitatives de l'élimination urinaire de gonadostimuline au cours du cycle œstral chez la femme. *Ann. Endocr.* 1954, 15-5.
- ARON (M.). — Les Gonadostimulines. *Rev. Lyonnaise Méd.* 15 oct. 1955.
- AZIMA (H.). — Biologie de la Schizophrénie. *L'Encéphale* 1952, 41, 6.
- BILLET (J.), LAFON (R.) et BILLET (B.). — Coma insulinique et syndrome général d'adaptation. *Ann. Méd. Psych.* 1953, 1, 3, p. 289.
- BROUSSOLLE et RAYMOND. — Valeur pronostique des modifications du cycle au cours des cures de Sakel. En cours de publication.
- CASTILLO et CALATRONI. — Action de l'insuline sur le cycle œstral de la rate blanche. *C. R. Soc. Biol.* 1929, p. 454.
- CLARINGBOLD (P.-J.). — The effect of Insuline and phloridzin on the intra vaginal action of Oestrone. *J. of Endocr.* 1954, II, pp. 36-43.
- COLLIN (R.), DROUET (P.-L.), WATRIN (J.) et FLORENTIN (P.). — L'action histophysiologique de l'hypoglycémie insulinique sur les glandes endocrines et le problème de l'antagonisme entre l'hypophyse et le pancréas. *Rev. Franç. d'Endocr.* 1932, N° 4.
- CONDAMIN et BRUNAT. — A propos du diagnostic et du traitement des hémorragies utérines. *Lyon Méd.* 19 janv. 1930.
- COSSA (P.) et LOMBAUD (A.). — Variétés d'Insuline et cure de Sakel. *Ann. Méd. Psych.* 1949, 2, p. 45-47.
- COTTE (G.). — Traitement des Ménorragies d'origine ovarienne par l'insuline. *Presse Méd.* 11 fév. 1928.
- COTTE (G.) et PALLOT (G.). — L'insuline et ses rapports avec l'ovulation. *C. R. Soc. de Biol.* 1928, 99.19, p. 74.
- COTTE (G.) et MATHIEU (J.). — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. Masson Edit. 3^e édition, 1949.
- COURRIER (R.). — Insuline et folliculine. *C. R. Soc. Biol.* 1928, 99, p. 1.630.

- CRAINICEANU (Al.) et COPELMAN (L.). — Contribution à l'étude de l'action de l'insuline sur le cycle ovarien. *C. R. Soc. Biol.* 1936, 13, p. 1.303.
- DELAY (J.), LAINE (B.) et BENDA (P.). — Coma insulinique et stéroïdes urinaires. *Encéphale*, 1954, N° 2.
- DELAY (J.) et CLOUTIER (F.). — Le coma post-hypoglycémique. Etude pathogénique. *Encéphale* 1952, N° 6.
- DUCCOUDRAY (M.-J.). — Accidents graves au cours de cures de Sakel effectuées depuis la guerre. *Ann. Méd. Psych.* 1948, p. 106.
- ELMER (A.-W.), GIEDOSZ (B.) et SCHEPS (M.). — Sur l'hormone pancréatostimulante du lobe antérieur de l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.* 1937, N° 9.
- ESCAMILLA. — Diagnostic significance of urinary hormonal essays, report of expérience with measurements of 17 C. S. and F.S.H. in the urine. *Ann. of Int. Med.* 1949, 30, 2, p. 249.
- GILBERT-DREYFUS, SCHILLER (J.) et CHIMENES (H.). — Diabète et glandes endocrines. *Le Diabète* 1953, N° 1.
- GROSS (H.) et MAUSER (B.). — Klinische Beobachtung und Tierexperimenteller Nach weiss der Funktion des insulotropen hypophysenvorderlappen Hormons. *Arztliche Farschung*, 10 août 1952.
- GUENIOT (M.). — Physiologie du Pancréas Endocrinien. *Sem. Hôp. Paris*, 22 oct. 1949.
- GUINET (P.) et BETHOUX (R.). — De l'augmentation du taux de F.S.H. dans les urines, comme test de carence ovarienne primitive. *Rev. Lyon. Méd.*, 28 fév. 1954.
- Le taux de F.S.H. dans les urines, chez la diabétique castrée ou ménopausée. *Ann. Endocr.* 1955, 16, N° 1.
- HERLANT (M.). — Influence des extraits fractionnés d'hypophyse sur le pancréas endocrine. *Ann. Endocr.* 1955, N° 3.
- HOCH (P.-H.). — Progress in Psychiatric therapies. *The Am. J. of Psych.* Oct. 1955, 112, 4, p. 241.
- HOFFMANN BANG. — Valeur de l'Insuline dans les désordres menstruels aménorrhées, ménorragies et métrorragies. *Zentbltt. f. gynäk*, 17 mai 1930.
- KALINOWSKY (L.-B.) et HOCH (P.-H.). — Shock treatments, psychosurgery and other somatics treatments in psychiatry. 1952, 2^e éd.
- LEMAIRE (A.), DELBARRE (F.) et MICHARD (J.-P.). — Les stimulines hypophysaires. Masson Ed. 1951.
- LLOYD. — Estimation des gonadotrophines urinaires de la femelle gravis, par le poids de l'utérus et l'hyperhémie ovarienne chez la souris. *Clin. Endocrinology*, juil. 1949.
- MALPERTUY (G.). — Etude Electroencéphalographique des Comas insuliniques chez les malades mentaux. *Thèse Lyon*, 1954.
- MERLIS (S.) and MICHAEL (S.-T.). — The mentrual cycle and insulin coma treatment. in Schizophrenia. *J. of Nervous and mental disease*. June 1954, 119, N° 6.

- MICHAUDON (R.). — Contribution à l'étude de la ménopause. *Thèse* Lyon, 1953.
- NEVEU (P.). — Insulinothérapie. *Encyclop. Méd. Chir. Psychiatrie*. 1955.
- POLLOSSON (E.), HAOUR (P.) et RANCHET (A.). — Les frottis vaginaux dans la ménopause. *J. Méd. Lyon*, 5 juin 1951.
- POROT (M.). — Les accidents de la cure de Sakel et leur traitement. *Encycl. Méd. Chir. Psychiatrie*, 1955.
- POULAIN (O.). — Emploi thérapeutique de l'Insuline en gynécologie. *Thèse Paris*, 1934.
- RANCHET (A.). — L'index bactériologique dans les frottis vaginaux. *Thèse Lyon* 1951.
- SARGANT (W.), SLATER (E.) et HILI (D.). — Introduction aux méthodes biologiques de traitement en psychiatrie. 1952, 2^e éd.
- SENDRAIL (M.), GLEIZES (L.) et BLUM (C.). — L'action de l'Insuline sur l'éosinophilie et sur l'excrétion androgénique et l'intérêt de son étude comme épreuve d'exploration endocrinienne. *Ann. Endocr.* 1953, N° 6.
- SONENBERG (M.), MONEY (L.), DORANS (J.), LUCAS (V.), BOURQUE (L.). — The distribution of radioactivity in the tissues of the rat after the administration of radioactive growth hormone preparations. *Endocrinology*, 1954, 55, p. 709.
- TATIN (J.). — Contribution à l'étude de la fonction sexuelle dans les aménorrhées. *Thèse Lyon*, 1951.
- TEEL (H.-M.). — Basophilic adenoma of the hypophysis with associated pluriglandular syndrome. *Arch. Neurol. a. Psych.* Sept. 1931, p. 593.
- VAN ERPS. — De l'insulinothérapie dans les infections gynécologiques. *Le Scalpel*, N° 18, 5 mai 1934.
- VOGT. — Sur les rapports entre l'insuline et l'ovaire et leurs déductions thérapeutiques pour le traitement des hémorragies génitales. *Zentbltt. f. gynäk.*, 1927, N° 13.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — <i>Rappel historique et critique.</i>	
— L'Insuline en gynécologie	15
— L'Insuline en psychiatrie	18
— L'Insuline et l'hypophyse	22
— II. — <i>Méthode de travail.</i>	
— Les Méthodes	27
— Classification des cas étudiés	32
— III. — <i>Détail des observations</i>	37
— IV. — <i>Analyse des résultats</i>	59
— V. — <i>Discussion</i>	69
— Essai d'interprétation	75
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81

